TIEREXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ELEKTROPHYSIOLOGIE DES HERZENS WÄHREND KARDIOCHIRURGISCHER EINGRIFFE

Jörg Ostermeyer

Diss. Düsseldorf
1981

UNIV.
LEIDEN
DEP.

Medizinische Einrichtungen der Universität Düsseldorf, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinik B (Direktor: Prof.Dr.med. W. Bircks)

TIEREXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR ELEKTROPHYSIOLOGIE DES HERZENS WÄHREND KARDIOCHIRURGISCHER EINGRIFFE (Ein Beitrag zur Zuverlässigkeit und Präzision des intraoperativen elektrophysiologischen Mapping)

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia Legendi

vorgelegt von

Jörg Ostermeyer
1981

Anschrift des Verfassers:

Priv.Doz.Dr.med. Jörg Ostermeyer
Chirurgische Universitätsklinik B
Moorenstraße 5
D-4000 Düsseldorf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0020

Dedicated to our wifes,
who share the stresses but not the satisfactions
that this rewarding profession brings.

(Goor u. Lillehei, 1975)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort	5
Einleitung und Fragestellung	7
Methodik	19
Versuchsablauf	23
Ergebnisse	27
Diskussion	58
Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	74
Nachwort	87
Anhang:	88
Antrittsvorlesung (20.11.1981) Chirurgische Behandlung hochfrequenter ventrikulärer Herzrhythmusstörungen	

VORWORT

Bei einer Reihe operativ beeinflußbarer, kardialer Erkrankungen ist es wünschenswert oder sogar notwendig, die morphologischen Substrate der normalen oder gestörten elektrischen Erregungsausbreitung des Herzens identifizieren zu können, um aus dieser Information therapeutische Ansatzpunkte abzuleiten bzw. Verletzungen spezifischer myokardialer Strukturen zu vermeiden. Mit der Zielsetzung einer intravitalen Identifikation des ventrikulären Erregungsleitungssystems zur Vermeidung chirurgischer AV-Blockierungen bei der Korrektur angeborener Herzfehlbildungen (41, 52, 54, 87, 94, 102, 124, 148) wurde in den Jahren 1973/74 auf Anregung von Prof.Dr.Wilhelm Doerr am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg eine Methode zur röntgenologischen Darstellung von His'schem Bündel und linkem AV-Schenkel erarbeitet (109). Diese Methode beruhte auf der Möglichkeit, röntgenkontrastgebende Substanzen in die perifaszikuläre Bindegewebsscheide (Curran'sche Scheide) der spezifischen Muskulatur injizieren zu können, was sich besonders eindrucksvoll an Ungulatenherzen demonstrieren läßt (Abb. 1). In einer tierexperimentellen Studie, durchgeführt an Kälbern unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation, konnte darüberhinaus die In-Vivo-Tolerabilität der Methode nachgewiesen werden, ohne daß es nach der Kontrastmittelinjektion zu klinisch relevanten Erregungsausbreitungsstörungen oder Arrhythmien gekommen wäre (110).
Andersartig als in der skizzierten morphologisch-röntgenologischen Methodik wurde in den Jahren 1959 bis 1974 von einer Arbeitsgruppe am Downstate Medical Center Brooklyn und an der Columbia University New York eine Technik zur intraoperativen elektrophysiologischen Identifikation des His'schem Bündels entwickelt (2, 77, 85, 86, 142, 143), welche in klinischer Hinsicht deutliche Vorteile gegenüber einer röntgenologischen Visualisation aufweist (111).
Aus diesem Grund wurde an der radiologischen Methode nicht länger festgehalten und um die Jahreswende 1977/78 an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf mit der systematischen Einführung des elektrophysiologischen Mapping begonnen.

Abbildung 1

Röntgenologische Darstellung des His'schen Bündels und des linken AV-Schenkels durch Injektion von Kontrastmittel in die perifaszikulären Bindegewebsscheiden am Rinderherzen (aus Lit.Verz.Nr. 109)

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

I. Klinischer Bezug

Beim intraoperativen Mapping handelt es sich um eine Methode zur elektrophysiologisch-morphologischen Diagnostik während herzchirurgischer Eingriffe, wobei aus primär elektrophysiologischen Meßdaten und deren Vergleich mit einem Referenzsignal Rückschlüsse auf topographisch-morphologische Gegebenheiten des spezifischen Erregungsleitungssystems, akzessorischer atrioventrikulärer Überleitungsbündel und "arrhythmogener Areale" im Bereich des Kammermyokard gezogen werden können. Der Begriff "Elektrophysiologisches Mapping" stammt aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum, er umschreibt sinngemäß eine kartographische Untersuchung der epikardialen, intramuralen oder endokardialen Erregungsausbreitung, und er wurde im Jahre 1968 von Frederik Cobb in die chirurgische Literatur eingeführt (20).
Die praktisch-klinische Bedeutung des intraoperativen Mapping bezieht sich im wesentlichen auf zwei Anwendungsbereiche, nämlich auf die Dokumentation des Verlaufs von His'schem Bündel und der proximalen AV-Schenkel bei der Korrektur komplexer angeborener Herzfehlbildungen mit bekanntermaßen variablem Verlauf der spezifischen Muskulatur und die intraoperative Diagnostik bei der chirurgischen Behandlung lebensbedrohlicher tachykarder Rhythmusstörungen.
Die elektrophysiologische Identifikation des His'schen Bündels hat ihren Indikationsbereich insbesondere bei komplexen AV-Kanal-Anomalien bei univentrikulären Herzen, Fehlbildungen mit atrioventrikulärer Diskordanz (z.B. kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien), Criss-Cross-Hearts und der Ebstein'schen Anomalie (23, 24, 77, 85, 86, 88, 89, 95, 99, 100, 113, 115, 125, 135, 136, 141, 142, 143, 152, 153, 168).
Bei der chirurgischen Behandlung tachykarder Rhythmusstörungen hat man zwischen Patienten mit einem Präexzitationssyndrom der Wolff-Parkinson-White (WPW)- Spezifität und Kranken mit einer ventrikulären Tachykardie z.B. nach Myokardinfarkt zu unterscheiden.

Morphologisches Substrat eines WPW-Syndroms ist in der Regel ein akzessorisches atrioventrikuläres muskuläres Oberleitungsbündel, das befähigt sein kann, hochfrequente Vorhofaktionen unter Umgehung des AV-Knotens 1:1 überzuleiten. Andererseits kann es die anatomische Grundlage für eine Reentry-Tachykardie sein, wobei das His'sche Bündel antegrad und das akzessorische Bündel retrograd oder umgekehrt passiert werden.
Ziel des intraoperativen Mapping ist es hier, die akzessorische atrioventrikuläre Muskelbrücke zu lokalisieren, um eine chirurgische Durchtrennung des Bypass-Bündels zu ermöglichen (3, 8, 11, 12, 16, 20, 25, 27, 28, 32, 33, 34, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 67, 69, 91, 92, 93, 97, 103, 108, 120, 128, 129, 130, 131, 140, 144, 145, 155, 157, 159, 162, 165).
Eine Anzahl von Patienten mit koronarer Herzerkrankung entwickelt nach einem Myokardinfarkt tachykarde ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere wenn sich als Infarktfolge ein Aneurysma des linken Ventrikels ausgebildet hat. Die Häufigkeit einer ventrikulären Tachykardie im Zusammenhang mit einem Infarktaneurysma liegt im Mittel bei 13,6 % (35, 37, 79, 104, 123, 126, 127, 146, 147). Etwa 20% dieser Arrhythmiepatienten können konservativ-medikamentös nicht befriedigend behandelt werden (60, 167) und kommen für eine chirurgische Therapie in Frage.
Elektrophysiologische Grundlage derartiger Tachykardien ist zumeist ein Reentry-Mechanismus, dessen Voraussetzung in lokalen Erregungsausbreitungsstörungen im ischämisch geschädigten Myokard zu sehen ist (6, 43, 71, 72, 156, 158, 163, 164, 166).
Ziel einer chirurgischen Therapie ist es, dieses "arrhythmogene Gewebe" in irgendeiner Form zu eliminieren bzw. die pathologischen Erregungsausbreitungsbahnen der Tachykardie zu unterbrechen. Zu diesem Zweck ist es notwendig, den morphologischen Ursprung der Rhythmusstörung durch epikardiales und endokardiales Mapping präzise zu lokalisieren (18, 43, 48, 50, 55, 56, 57, 60, 65, 66, 71, 72, 76, 78, 80, 82, 83, 105, 118, 137, 139, 154, 167).

Die Basisinformation für alle Varianten des elektrophysiologischen Mapping erhält man durch das Ableiten elektrischer Aktivität direkt vom Myokard, zumeist von der epikardialen oder endokardialen Herzoberfläche. In der Regel werden die Elektrogramme bipolar abgeleitet. Über eine frei mit der Hand zu führende Mappingelektrode mit 3 Ableitterminals lassen sich simultan 3 bipolare Aktionspotentiale von beliebigen Positionen des Herzens registrieren. In Abhängigkeit von der jeweiligen Elektrodenposition handelt es sich bei den Mappingsignalen um Vorhofpotentiale, zeitlich übereinstimmend mit der P-Welle im Oberflächen-EKG, Ventrikelelektrogramme, korrespondierend mit dem QRS-Komplex bzw. einem ventrikulären Referenzsignal, oder um His-Bündel-Deflektionen, welche während des isoelektrischen PQ-Intervalls in Erscheinung treten (Abb. 2).

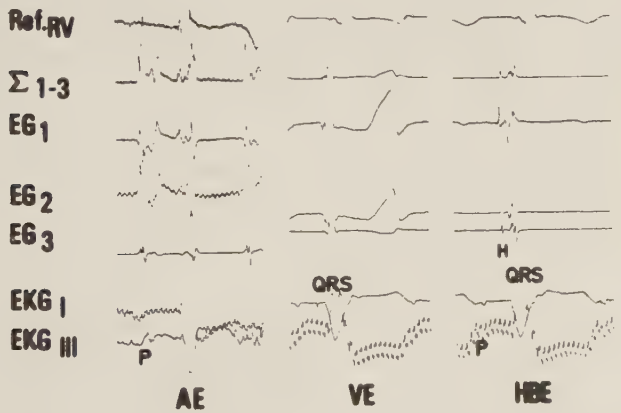


Abbildung 2

Intraoperative Mappingelektrogramme (Summ. 1-3, EG 1, EG 2, EG 3), registriert vom rechten Vorhof (AE), rechten Ventrikel (VE) und His'schen Bündel (HBE).

Diese zeitliche Zuordnung der Mappingelektrogramme zu charakteristischen Komplexen im Oberflächen-EKG oder zu anderen Referenzsignalen ist der entscheidende Schlüssel zur diagnostischen Bewertung der

registrierten Potentiale.
Die Mappingsignale zur Identifikation des His'schen Bündels werden im normothermen kardiopulmonalen Bypass (extrakorporale Zirkulation) von der endokardialen Oberfläche des Herzens abgeleitet. Bei Vorhofrhythmus und intakter atrioventrikulärer Überleitung sind sie vergleichsweise leicht als "schnelle Deflektionen" zwischen P-Welle und QRS-Komplex zu erkennen (Abb. 3). Aus Untersuchungen von Myerburg

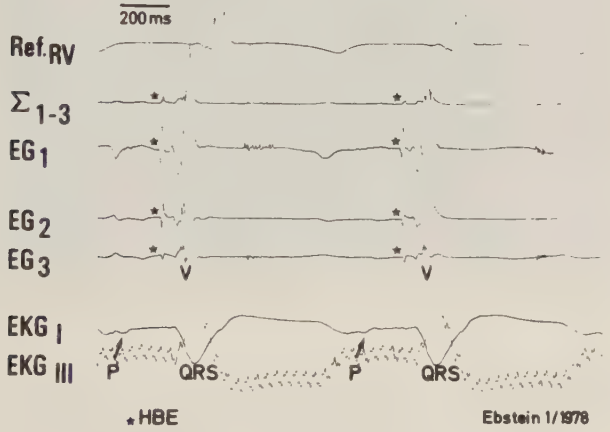


Abbildung 3

Intraoperative endokardiale Mappingregistrierung zur Identifikation des His'schen Bündels bei einem Patienten mit Ebstein'scher Anomalie.
In den Mappingregistrierungen (Summ. 1-3, EG 1, EG 2, EG 3) erkennt man deutlich die während des isoelektrischen PQ-Intervalls erscheinenden His-Bündel-Elektrogramme (Sternchen); gleichzeit wird über die Mapping-Elektrode ein Ventrikelsignal (V) mitregistriert, welches zeitlich in enger Beziehung zum QRS-Komplex in den Oberflächenableitungen und zum direkt abgeleiteten rechtsventrikulären Referenzsignal steht.

et al. (1972) ist bekannt, daß Depolarisationen aus bis zu 2 mm Gewebstiefe zuverlässig erfaßt werden, und man darf davon ausgehen, daß in Gegenwart gut erkennbarer His-Signale Ableitort und anatomi-

sche Lage des Bündels weitestgehend identisch sind (Abb. 4)(23, 125).

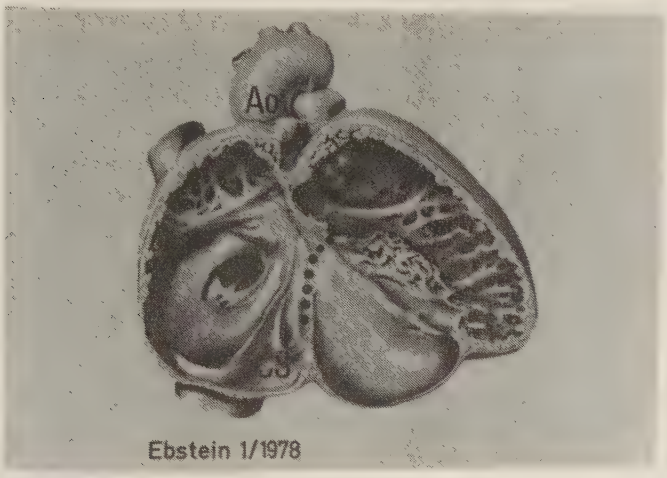


Abbildung 4

Morphologie des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels bei Ebstein'scher Anomalie. Die schwarzen Punkte kennzeichnen die Positionen, von denen während des intraoperativen Mapping His-Signale (Abb. 3) registriert wurden, markieren also den Verlauf des His'schen Bündels.
Ao: Aorta ascendens; CS: Sinus coronarius; PA: Pulmonalklappe

Bei Patienten mit einem WPW-Syndrom unterliegen die Herzkammern einer "Fusions-Erregung" über His'sches Bündel und akzessorische atrioventrikuläre Bahn. Durch die schnelleren Leiteigenschaften des akzessorischen Bündels kommt es zu einer Präexzitation der Ventrikel über die zusätzliche Brücke und einer Abwandlung der normalen epikardialen (und endokardialen) Aktivierungszeiten (30, 31, 32, 33).
Zur Dokumentation der epikardialen Erregungsausbreitung werden nach einem festen kartographischen Koordinatensystem (Abb. 5) 75 bzw. 80 auf der Herzoberfläche definierte Punkte mit der Mapping-Elektrode abgetastet und die lokalen Aktivierungszeiten gemessen. Bei der

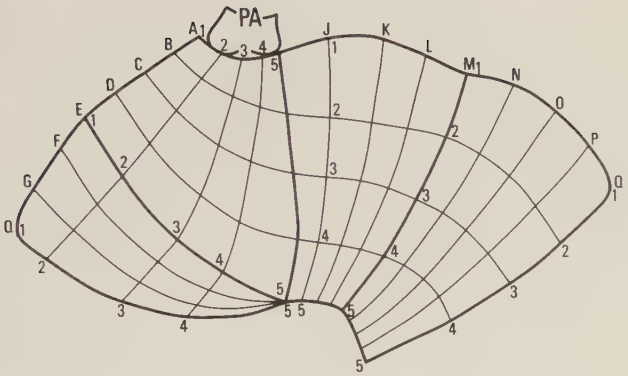


Abbildung 5

Kartographisches Koordinatensystem zur Definition fester Ableitpositionen auf der ventrikulären Herzoberfläche beim epikardialen Mapping. Die Punkte A1, A5, E1 und E5 umschreiben die Vorderwand des rechten Ventrikels; E1, E5 und Q1 sind die Eckpunkte der Hinterwand des rechten Ventrikels; A5, E5, M1 und M5 umfassen die Vorderwand des linken Ventrikels; M1, M5, Q1 und Q5 sind die Eckpunkte der Hinterwand des linken Ventrikels. Der Ramus descendens der linken Herzkranzarterie verläuft in etwa über die Positionen A5, B5, C5, D5 und E5.
PA: Pulmonalarterienstamm

elektrophysiologischen Lokalisation des akzessorischen Bündels geht man davon aus, daß bei antegrader Passage die ventrikuläre Insertion des Bündels durch den Punkt frühester Erregung der Kammern nahe des Sulcus atrioventricularis repräsentiert ist. Umgekehrt kann der atriale Ursprung der Bypassbrücke bei retrograder Passage, z.B. bei Kammerstimulation, durch Messung der atrialen Aktivierungszeiten identifiziert werden, sofern das Bündel nicht retrograd blockiert (134). Die atypische epikardiale Erregung bei einer Patientin mit

intermittierendem WPW-Syndrom ist in Abb. 6 demonstriert, wobei ein akzessorisches Bündel zwischen linkem Vorhof und linkem Ventri-

Abbildung 6

Ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten in ms bei einer Patientin mit intermittierendem WPW-Syndrom. Atypischerweise finden sich die frühesten Aktivierungszeiten und der Ausgangspunkt der ventrikulären Erregung in Nähe des Sulcus atrioventricularis im Bereich der Herzhinterwand zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Dieser Befund berechtigt zu der Annahme eines akzessorischen AV-Bündels im Bereich des posterioren linken AV-Annulus, welches zu der ventrikulären Präexzitation (WPW-Syndrom Typ A) führt.
PA: Pulmonalarterienstamm; Erläuterungen zum Mappingschema siehe Abb. 5

kel im Bereich der Herzhinterwand wahrscheinlich ist. Nach chirurgischer Durchtrennung des Bündels zeigen sich ein der Norm entsprechender epikardialer Quellpunkt der ventrikulären Erregung im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels und normale übrige epikardiale Aktivierungszeiten (Abb. 7); die Depolarisation der vormaligen Präexzitationszone ist zeitlich weit in den QRS-Komplex verschoben.

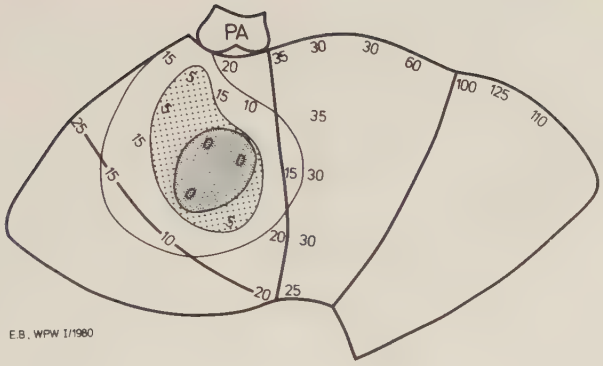


Abbildung 7

Ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten in ms bei o.g. Patientin mit intermittierendem WPW-Syndrom (siehe Abb. 6) nach Durchtrennung des akzessorischen atrioventrikulären Oberleitungsbündel (Erläuterungen siehe Text)

Die intraoperative morphologisch-elektrophysiologische Analyse ventrikulärer Tachykardien nach Myokardinfarkt ist zahlenmäßig als Schwerpunkt des intraoperativen Mapping anzusehen. Bei den hier zur Diskussion stehenden Rhythmusstörungen handelt es sich überwiegend um Reentry-Tachykardien (71, 72, 73, 156, 158).
Zur Identifikation des morphologischen Ursprungs einer derartigen Tachykardie wird nach o.g. kartographischem Schema (Abb 5) die gesamte ventrikuläre Herzoberfläche sowohl bei Sinusrhythmus oder Vorhofstimulation als auch unter Tachykardiebedingungen abgetastet und hinsichtlich der lokalen Aktivierungszeiten vermessen. Unter Vorhofrhythmus ist dabei die Zone des arrhythmogenen Gewebes regelhaft durch eine vergleichsweise späte Erregung gekennzeichnet (Abb. 8); die lokalen Aktionspotentiale liegen zumeist außerhalb des QRS-Komplexes (late/delayed potentials) und sind bei Amplitudenreduktion

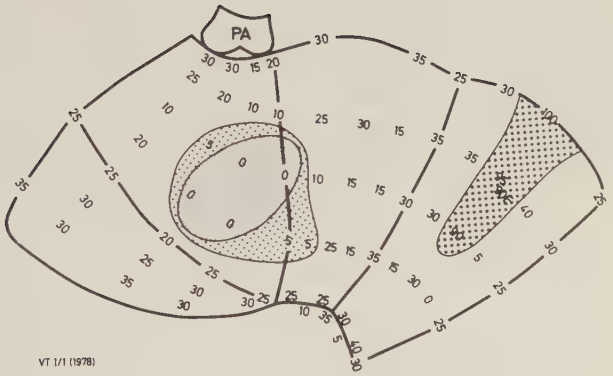
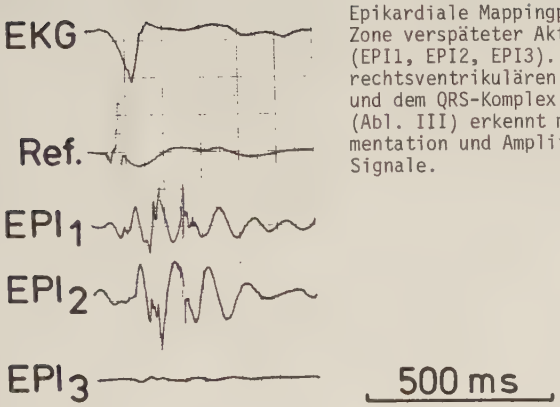


Abbildung 8

Ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten in ms bei einem Patienten mit chronisch-rezidivierender ventrikulärer Tachykardie unter Vorhofstimulation. Der epikardiale Quellpunkt findet sich im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels, was normal ist; im Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels kommt basisnah eine umschriebene Zone später Aktivierung zum Nachweis.

hochgradig fragmentiert (Abb. 9). Dies ist insgesamt Ausdruck einer umschriebenen, stark verzögerten und desynchronisierten Erregungsausbreitung, und es kann geschehen, daß das umgebende, zu diesem Zeitpunkt nicht mehr refraktäre Myokard von hier aus atypisch erregt und die Reentry-Tachykardie eingeleitet wird. Unter Tachykardiebedingungen, das Mapping wird hier aus hämodynamischen Gründen zumeist im kardiopulmonalen Bypass durchgeführt, verändert sich das epikardiale Erregungsausbreitungsmuster grundlegend (Abb. 10), und der morphologische Ursprung der Tachykardie kann durch Ableitung der frühesten Potentiale des jeweiligen elektrischen Herzzyklus identifiziert werden (Abb. 11).

Abbildung 9



Epikardiale Mappingpotentiale aus der Zone verspäteter Aktivierung in Abb. 8 (EPI1, EPI2, EPI3). Im Vergleich mit dem rechtsventrikulären Referenzsignal (Ref.) und dem QRS-Komplex im Oberflächen-EKG (Abl. III) erkennt man Verspätung, Fragmentation und Amplitudenverlust dieser Signale.

Abbildung 10

Ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten in ms bei o.g. Patienten mit chronisch-rezidivierender ventrikulärer Tachykardie und Tachykardiebedingungen.
Man erkennt die frühesten epikardialen Aktivierungszeiten basisnah im Bereich der Hinterwand des Herzens zwischen rechtem und linkem Ventrikel, sodaß hier der morphologische Ursprung der Tachykardie angenommen werden muß.

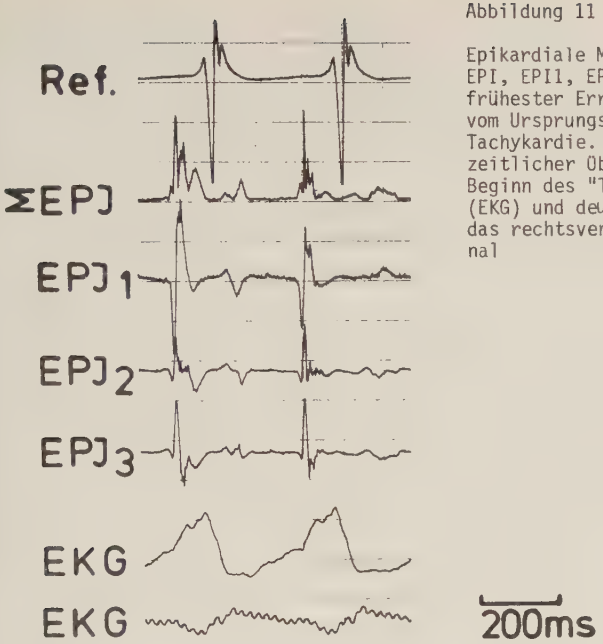


Abbildung 11

Epikardiale Mappingpotentiale (Summ. EPI, EPI1, EPI2, EPI3) aus der Zone frühester Erregung in Abb. 10, also vom Ursprungsort der ventrikulären Tachykardie. Die Signale sind in zeitlicher Übereinstimmung mit dem Beginn des "Tachykardie-QRS-Komplexes" (EKG) und deutlich frühzeitiger als das rechtsventrikuläre Referenzsignal

An der Düsseldorfer Chirurgischen Universitätsklinik wurden bis Dezember 1980 9 Patienten mit angeborenen Herzfehlern intraoperativ hinsichtlich der Morphologie des His'schen Bündels untersucht, wobei in 7 Fällen die spezifische Muskulatur identifiziert werden konnte.

Bei 3 Patienten mit WPW-Syndrom wurde während der Operation ein akzessorisches (KENT) Bündel zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel lokalisiert und durchtrennt.

16 Patienten kamen seit 1978 mit therapierefraktären ventrikulären Tachykardien zur Operation. In allen Fällen gelang es, durch epikardiales bzw. endokardiales Mapping den Ursprungsort der Tachykardie nachzuweisen.

II. Fragestellung

Die vorliegende Studie befaßt sich tierexperimentell mit der Frage der Variabilität elektrophysiologischer Meßgrößen unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) während herzchirurgischer Eingriffe.-
Darüberhinaus wird die Meßgenauigkeit (Reliabilität) des intraoperativen epikardialen Mapping unter klinischen Voraussetzungen überprüft.-
Klinische Mappinguntersuchungen werden sowohl am spontan schlagenden Herzen ohne Kreislaufunterstützung als auch unter den Bedingungen der normothermen extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. Inwieweit die Elektrophysiologie des Herzens, insbesondere die für das Mapping relevanten Daten, durch die Bypassperfusion beeinflußt werden, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht systematisch untersucht. Wohl gibt es eine Studie von Dick et al. (1976)(23) über die Präzision der intraoperativen His'Bündel-Identifikation, durchgeführt an 11 Patienten, die wegen unterschiedlicher angeborener Herzfehlbildungen operiert wurden. Die Arbeit befaßt sich jedoch lediglich mit der Korrelation zwischen Entfernung der Mappingelektrode vom His'schen Bündel und der Amplitude der His-Bündel-Elektrogramme. Zu der hier formulierten Fragestellung finden sich keine Angaben.-
Voraussetzung für eine korrekte Messung der epikardialen Aktivierungssequenzen ist zum einen, daß die durch das kartographische Schema definierten Ableitpunkte (Abb. 5) am Herzen exakt wiedergefunden werden, d.h. reproduzierbar sind. Die Reproduzierbarkeit spielt eine noch wichtigere Rolle wenn es darum geht, einen durch intraoperatives Mapping identifizierten elektrophysiologischen "Schlüsselpunkt" gezielt chirurgisch anzugehen, um ein therapeutisches Konzept zu realisieren. Diese Frage der Reliabilität des intraoperativen Mapping findet in der Literatur bisher keine ausreichende Berücksichtigung. Dem Autor sind lediglich unveröffentlichte Untersuchungen von Guiraudon et al. (persönl. Mitteilung 1978) bekannt, in denen tierexperimentell in unmittelbarer Wiederholung die lokalen epikardialen Aktivierungszeiten am gleichen Herzen gemessen wurden, wobei sich für gleiche Ableitorte immer identische Daten

fanden.-
Die Ziele dieser Untersuchung sind also darin zu sehen, einmal eine Reihe für das intraoperative Mapping wichtiger elektrophysiologischer Parameter hinsichtlich ihrer Variabilität unter den Bedingungen der normothermen und hypothermen extrakorporalen Zirkulation zu überprüfen. Zum anderen sollte die Meßgenauigkeit, d.h. die Zuverlässigkeit der, orientiert an obigem kartographischem Koordinatensystem (Abb. 5) gefundenen lokalen Aktivierungszeiten quantifiziert werden.

METHODIK

I. Die Elektrophysiologie des Herzens unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation (Tierexperimentelle Untersuchungen)

Als elektrophysiologische Meßdaten von für das epikardiale Mapping hoher Relevanz wurden wiederum die lokalen epikardialen Aktivierungszeiten angesehen, ermittelt sowohl unter Vorhofrhythmus als auch unter ventrikulärer Stimulation.
Um über diese zirkumskripten Perspektiven hinaus gewissermaßen einen elektrophysiologischen Gesamtstatus des Herzens erheben zu können, wurden eine Reihe weiterer, aus klinischer Sicht bedeutsamer Parameter ebenfalls quantitativ zu erfassen versucht. Es handelte sich dabei um die Sinusknotenfunktion, gemessen an der Spontanfrequenz des Herzens und der maximalen und frequenzkorrigierten Sinusknotenerholungszeit, die atrioventrikuläre Überleitung, unter verschiedenen Vorhoffrequenzen indirekt dargestellt am Zeitintervall zwischen Vorhofstimulus und einem rechtsventrikulären Referenzelektrogramm (abgeleitet von der Vorderwand des rechten Ventrikels), und die effektiven Refraktärzeiten, gemessen über bipolare Einstichelektroden am rechten und linken Ventrikel. Darüberhinaus wurden über beiden Herzkammern Reizzeit-Stromstärke-Diagramme erstellt, wobei für

Stimulusimpulsbreiten zwischen 2 ms und 0,1 ms die jeweiligen Schwellenstromstärken gemessen wurden.
Als Referenzserie erfolgten sämtliche Messungen am normothermen (39,5 $\pm$ 0,2°C; n=13) Hundeherzen ohne Bypassperfusion (I). Die nachfolgenden Meßserien wurden unter den Bedingungen der totalen extrakorporalen Zirkulation normotherm (II), bei 33°C Herztemperatur (III) und bei 30°C Herztemperatur (IV) durchgeführt. In einer limitierten Anzahl von Experimenten (n=6) wurde das Versuchstier nach der 30°C-Messung wieder aufgewärmt, und nach Abgang von der Herzlungenmaschine konnte, wiederum normotherm, eine orientierende Kontrollmessung der genannten Parameter vorgenommen werden (V).

Die Untersuchungen erfolgten an 19 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 41 kg. Sämtliche Tiere hatten Sinusrhythmus mit einer mittleren Ausgangsfrequenz von 145 $\pm$ 5,9 Aktionen pro Minute und normale atrioventrikuläre Überleitungsverhältnisse ohne intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen.
6 Versuche dienten der Erstellung der Methodik und der Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Versuchsabläufen; 13 Experimente standen zur Auswertung im Sinne der Fragestellung zur Verfügung.
Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intravenöse Gabe von ROMPUN^R (1 - 3 mg/kg KG) bzw. THIOGENAL^R (35 mg/kg KG). Nach Relaxierung des Tieres mit 2 mg Pancuroniumbromid (i.v.) und endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit einem Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 1:1 unter Zusatz von 1 - 2 Prozent ETHRANE^R über einen Engström-Respirator fortgesetzt. Unter den Bedingungen der totalen extrakorporalen Zirkulation wurden die Tiere nach Bedarf mit Pancuroniumbromid relaxiert, die Narkose durch Gabe von ETHRANE^R in den Oxygenator unterhalten.
Nach Legen von Kathetern zur Registrierung von zentralvenösem Druck, peripherem arteriellem Druck, linksventrikulärem Druck und dP/dt_{LV} und Bluttemperatur in der Pulmonalarterie erfolgte die Freilegung des Herzens durch mediane Sternotomie und Perikardiotomie. Die Vena azygos wurde extraperikardial ligiert, obere und untere Hohlvene wurden durch Nabelschnurbändchen angeschlungen.

Nach Heparinisierung der Tiere (3 mg/kg KG), Füllung des Oxygenators (Gas-Dispersions-Oxygenator OPTIFLO Modell 42-200) mit 35 ml Ringerlaktatlösung pro kg KG und Entlüftung des Schlauchsystems erfolgte der Anschluß an die Herzlungenmaschine durch Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene über getrennte Stichinzisionen vom rechten Vorhof aus sowie Kanülierung der aszendierenden Aorta.
Zur Registrierung der elektrophysiologischen Meßdaten bzw. zur Elektrostimulation des Herzens aus unterschiedlichen Positionen wurden 2 bipolare Einstichelektroden am rechten Vorhof und je eine bipolare Einstichelektrode am rechten und linken Ventrikel fixiert; für die Messung der lokalen epikardialen Aktivierungszeiten wurde die oben beschriebene tripolare Mappingelektrode verwandt (Abb. 12). Bei der Ermittlung der Aktivierungszeiten unter Vorhofstimulation galt jeweils ein rechtsventrikuläres Referenzsignal, gemessen über die bipolare Einstichelektrode, als Bezugspunkt. Unter rechtsventrikulärer Stimulation wurde für jede Mappingposition das Intervall zwischen Stimulus und Mappingsignal vermessen.-
Direkt vom Herzen abgeleitete Elektrogramme haben Spannungsamplituden zwischen 0,3 und 10 mV. Für eine adäquate Registrierung wurden die bioelektrischen Signale über einen Meßverstärker auf einen standardisierten Pegel von 1,4 V (Irig-Norm) transformiert. Dieser Meßverstärker findet ebenfalls im klinischen Bereich Anwendung. Er entspricht den VDE-Sicherheitsbestimmungen und wurde nach eigenen Angaben in Zusammenarbeit mit der Siemens-AG (Geschäftsstelle Düsseldorf, Dipl.Ing.W.Kickuth) als Prototyp erstellt (114). Der Verstärker ist mit 6 Kanälen ausgestattet; 3 Kanäle dienen der Aufbereitung dreier bipolarer Mappingsignale; 1 Kanal ist für ein bipolares Referenzsignal reserviert; 2 weitere Kanäle sin d zur Aufzeichnung der Oberflächenelektrokardiogramme I und III vorgesehen. Darüberhinaus können die 3 simultan abgeleiteten Mappingelektrogramme über eine spezielle elektronische Schaltung zu einem Summationssignal vereinigt werden.
Sämtliche Registrierungen elektrophysiologischer Meßdaten erfolgten über einen 8-Kanal-Düsentintenschreiber (Minograph 82) der Firma Siemens-Elema, überwiegend mit einem Papiervorschub von 100 mm/sec.

Die Stimulationsuntersuchungen der Herzen wurden nach klinisch standardisierten Richtlinien mit den Geräten ERA-3SDH bzw. USM 30 der Firma Biotronik vorgenommen.
Eine diagnostische Elektrostimulation erfolgte insbesondere zur Ermittlung der Sinusknotenerholungszeiten, der rechts- und linksventrikulären Refraktärzeiten und der Reizzeit-Stromstärke-Diagramme über beiden Herzkammern.
Zur Ermittlung der Sinusknotenerholungszeiten wurde der rechte Vorhof sinusknotennah hochfrequent stimuliert. Die Stimulation erfolgte unter ansteigender Frequenz mit Impulsbreiten von 1 ms und doppelter Schwellenstromstärke. Es wurde jeweils knapp oberhalb der Spontanfrequenz begonnen; die Frequenzstufen lagen bei 20/min, und die höchste Frequenz betrug in der Regel 240/min. Die jeweilige Stimulationsdauer lag bei 30 Sekunden. Die stimulierten Vorhofaktionen und die ersten 10 Spontanaktionen nach Beendigung der Stimulation wurden über die zweite rechtsatriale Elektrode registriert (13, 75, 97). Als Sinusknotenerholungszeit ist das Intervall zwischen der letzten stimulusinduzierten Vorhofaktion und der ersten Spontansinusknotenaktion definiert (101, 107). In der Auswertung wurde jeweils die maximale Sinusknotenerholungszeit berücksichtigt (75). Ferner wurde für jede Stimulationsperiode die frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit errechnet (59, 107).
Die Ermittlung der effektiven Refraktärzeiten erfolgte über rechts- und linksventrikulär fixierte Einstichelektroden unter programmierter Einzelstimulation (Impulsbreite 1 ms, doppelte Schwellenstromstärke)(26, 166). Je nach Ausgangslage des Versuchstieres wurden die Untersuchungen bei Grundrhythmen (S_1-S_1) zwischen 500 ms und 300 ms Periodendauer (entsprechend Stimulationsfrequenzen zwischen 120 und 200/min) durchgeführt. Nach je 8 Stimuli mit konstanter Periodendauer (S_1-S_1) wurde ein vorzeitiger Extrastimulus (S_1-S_2) abgegeben. Durch zunehmende Verkürzung der Kopplungsintervalle kommt man schließlich in den Refraktärbereich der vorangegangenen Herzaktion, und der Extrastimulus wird ineffektiv. Die effektive Refraktärzeit (ERP) ist definiert als das längste S_1-S_2-Intervall,

bei dem S_2 nicht mehr von einer erkennbaren Ventrikeldepolarisation beantwortet wird.
Die Ermittlung der Reizzeit-Stromstärke-Diagramme erfolgte ebenfalls über rechts- und linskventrikulär fixierte bipolare Einstichelektroden. Dabei wurden bei einer Stimulationsfrequenz von 180/min die Reizzeiten (Impulsbreiten) von 2 ms bis auf 0,1 ms variiert und für jede Impulsbreite die Schwellenstromstärke gemessen.

Versuchsablauf

Während der operativen Präparationen zur Erstellung der Versuchsanordnung (Abb. 12) wurden die Tiere auf Heizkissen gelagert und

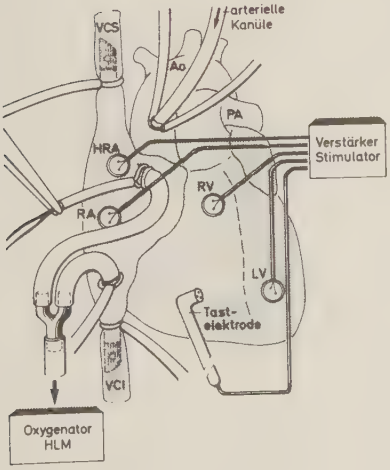


Abbildung 12

Versuchspräparation zur tierexperimentellen Messung elektrophysiologischer Parameter des Herzens unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation.
Ao: Aorta, PA: Pulmonalarterie, VCS: Vena cava sup., VCI: Vena cava inf., HRA: Sinusknotennahe Elektrode, RA: rechtsatriale Elektrode, RV: rechtsventrikuläre Elektrode, LV: linksventrikuläre Elektrode

mit Rotlicht angestrahlt, um ein Absinken der Körpertemperatur in hypotherme Bereiche zu vermeiden.
Zur Temperaturüberwachung wurden kontinuierlich Rektaltemperatur und Bluttemperatur im Pulmonalarterienstamm, während des kardiopulmonalen Bypass zusätzlich die Bluttemperatur in der arteriellen Linie der Herz-Lungen-Maschine gemessen. Unter Normothermie waren Rektal- und Pulmonalis-Bluttemperatur identisch. Bei Abkühlung des Herzens auf 33°C und 30°C unter totalen Bypassbedingungen wurde eine homogene Myokardtemperatur dann angenommen, wenn die Bluttemperaturen in der arteriellen Linie der Herz-Lungen-Maschine und in der Pulmonalarterie (=Coronarsinusblut) für 10 Minuten konstant auf der entsprechenden Temperaturstufe lagen.
Nach Fertigstellung der Versuchspräparation wurden über das gesamte Experiment kontinuierlich die EKG-Ableitungen I und III, zentralvenöser Druck, peripherer arterieller Druck, linksventrikulärer Druck und dP/dt_{LV} registriert. Diese Daten dienten im wesentlichen der hämodynamischen Überwachung des Versuchstieres, insbesondere während des kardiopulmonalen Bypass.
Des weiteren wurden über das gesamte Experiment in 30minütigen Abständen Hämoglobin, Hämatokrit sowie Serum-Kalium, - Natrium, - Calcium und -Chlorid und die Blutgase kontrolliert und bei Abweichen von den entsprechenden Normbereichen substituiert. Der Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes lag immer über 100 mm Hg, der Kohlendioxydpartialdruck um 30 mm Hg; der pH-Wert schwankte zwischen 7,3 und 7,5.
Wie bereits ausgeführt (S. 20) erfolgten die eigentlichen elektrophysiologischen Messungen in 4 bzw. 5 Untersuchungsserien. Als Referenz galten die Bedingungen des normothermen Herzens ohne Bypassperfusion (I). Die Messung II wurde nach Vorschieben der venösen Katheter in die Hohlvenen und deren Abdichtung unter normothermer totaler extrakorporaler Zirkulation durchgeführt. Für die Hypothermieuntersuchungen wurden die Tiere über den Wärmeaustauscher des Oxygenators auf 33°C (III) und 30°C (IV) abgekühlt. Bei 6 Hunden schloß sich eine weitere Meßreihe (V) nach Wiederaufwärmung auf normotherme Werte und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine an.

Die Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Beginn der ersten elektrophysiologischen Messungen betrug etwa 2 Stunden. Die Gesamt-Meßperiode nahm einen Zeitraum von 5 bis 7 Stunden in Anspruch. Fremdblut wurde nur in Ausnahmefällen verwandt.
Nach Versuchsende wurden die Tiere durch Entbluten in den Oxygenator getötet.

II. Meßgenauigkeit des epikardialen Mapping (Klinische Untersuchungen)

Der Einsatz der Methode des epikardialen Mapping basiert auf der Voraussetzung, daß die lokalen epikardialen Aktivierungszeiten für jeden Ableitpunkt des kartographischen Systems (Abb. 5) gleich bleiben, sofern an den elektrophysiologischen Grundbedingungen, unter denen die Messungen vollzogen werden, nichts verändert wird. Wenn sich also bei zwei nacheinander durchgeführten Messungen am "gleichen" Ableitort unterschiedliche Aktivierungszeiten ergeben, so darf angenommen werden, daß nicht von exakt identischen Positionen registriert wurde. Es läßt sich also indirekt über die Größe der Unterschiede in den Aktivierungszeiten auf das Maß an "Reproduzierbarkeit der definierten Ableitorte", d.h. die Zuverlässigkeit des Meßverfahrens rückschließen.
Um die genannten Zusammenhänge überprüfen zu können, wurden während herzchirurgischer Eingriffe aus unterschiedlicher Indikation bei 20 Patienten in unmittelbarer Aufeinanderfolge die epikardialen Aktivierungssequenzen zweifach gemessen. Die einzelnen Ableitpositionen waren durch das o.a. kartographische Koordinatensystem (Abb. 5) definiert. Sämtliche Patienten hatten links- bzw. indifferenztypische Oberflächenelektrokardiogramme. Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen und intraventrikuläre Erregungsausbreitungsdefekte fanden sich nicht. Erstmessung und Wiederholungsmessung erfolgten bei supraventrikulärer Elektrostimulation mit einer Frequenz von 100/min. Als Maßzahl für die Zuverlässigkeit der gewonnnen Meßgrößen wurden für jeden Ableitort die Korrelationskoeffizienten zwischen erster und zweiter Messung errechnet. Aus diesen Daten wurden des weiteren die mittleren

Korrelationskoeffizienten sowohl für die gesamte Herzoberfläche als auch für die einzelnen Oberflächenbezirke (Vorder- und Hinterwand von rechtem und linkem Ventrikel) ermittelt. Darüberhinaus wurden die Einzelaktivierungszeiten aus Erstmessung und Wiederholungsmessung in einem x-y-Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen, um durch die eingezeichnteten Regressionsgeraden einen visuellen Eindruck zu vermitteln.

Statistik

Für die im Nachfolgenden erwähnten Vergleichstests zwischen epikardialen Aktivierungssequenzen wurden je Versuchstier bzw. Probant und Versuchsbedingung die mittleren Aktivierungszeiten berechnet. Diese Mittelwerte wurden für die verschiedenen Versuchsbedingungen durch den paarigen t-Test miteinander verglichen. Darüberhinaus wurden für diese Mittelwerte die Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden errechnet.
Von Signifikanz wird gesprochen, wenn der p-Wert 0,05 unterschreitet, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art wird zu 5 Prozent vorgegeben.
Die Berechnungen der Tests erfolgten mit dem Programmpaket SPSS (Statistical Package for Social Sciences).
Im Text werden die jeweiligen Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichungen des Mittelwertes ($S_{\bar{x}}$) angegeben.

ERGEBNISSE

I. Die Elektrophysiologie des Herzens unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation (Tierexperimentelle Untersuchungen)

a) Epikardiales Mapping unter supraventrikulärer Stimulation

Während des ventrikulären epikardialen Mapping lag die Herzfrequenz (Vorhofrhythmus), stimuliert oder als Eigenrhythmus, bei 150/min. Alle Versuchstiere zeigten ein der Norm entsprechendes Aktivierungsmuster mit Quellpunkt im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels und der spätesten Erregung über der basalen linksventrikulären Hinterwand. Die mittleren lokalen Aktivierungszeiten sämtlicher Ableitpunkte während der Messungen I - V sind in den Abbildungen 13 bis 17 wiedergegeben. Beim Vergleich dieser Daten fällt auf, daß sich

Abbildung 13

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen an Hundeherzen unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min) und normothermem Myokard ohne kardiopulmonale Bypassperfusion.

insbesondere bei unterschiedlichen Myokardtemperaturen, wohl die absoluten Erregungsausbreitungsintervalle ändern (Abb. 18); das generelle Muster der Erregungsausbreitung über die Ventrikel jedoch erfährt keine wesentlichen Variationen, was auch durch die Abbildungen 19 bis 24 dokumentiert wird. Die ventrikulären Gesamtak-

Abbildung 14

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min), normothermem Myokard und totaler extrakorporaler Zirkulation

tivierungszeiten (Abb. 18) liegen für die Bedingungen I - V bei 25,8 $\pm$ 2,9 ms, 26,2 $\pm$ 3,0 ms, 35 $\pm$ 3,2 ms, 40,8 $\pm$ 4,2 ms und 28,3 $\pm$ 2,8 ms. Dabei ergeben sich zwischen den unter normothermen Bedingungen (I/II/V) gewonnenen Meßdaten keine statistisch zu sichernde Unterschiede. Die Differenzen zwischen den Bedingungen "normotherm" (I), "33^{o}C" (III) und "30^{o}C" (IV) sind hoch signifikant (I/III: p unter 0,01; I/IV: p unter 0,005; III/IV: p unter 0,01). In der Referenzmeßreihe I entsprach "normotherm" einer mittleren Temperatur

von 39,5 ± 0,2°C. Es liegt also zwischen den Messungen I/II und IV ein Temperaturschritt von annähernd 10°. Damit läßt sich bezüglich der ventrikulären Gesamtaktivierung - annäherungsweise - ein Q_{10} von 1,58 errechnen, was für Prozesse der Entstehung einer Erregung (Depolarisation, Leitungsgeschwindigkeit) der Norm entspricht (98).

Abbildung 15

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter supraventrikulärer Stimulation (150/min), totalem kardiopulmonalem Bypass und einer Myokardtemperatur von 33°C.

Zur näheren Analyse der ventrikulären epikardialen Erregungsausbreitung wurden als Repräsentationbeispiel die lokalen Aktivierungszeiten auf dem "Breitengrad des epikardialen Quellpunktes" graphisch dargestellt (Abb. 19)(siehe auch Tabelle 1). Bezogen auf das kartographische Koordinatensystem (Abb. 5) konnte unter supraventrikulärem Rhythmus der epikardiale Quellpunkt jeweils in Position C_4 (Abb.

13 - 17) identifiziert werden. Der Breitengrad des Quellpunktes umfaßt damit insgesamt die Ableitpunkte C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, J_3, K_3, L_3, M_3, N_3, O_3, P_3 und Q_3. Die Darstellung (Abb. 19) dokumentiert zum einen wiederum die Ähnlichkeiten und Unterschiedlichkeiten in der epikardialen Ventrikeldepolarisation zwischen den Bedingungen I bis V. Darüberhinaus wird, betrachtet man die Aktivierungslatenzen

Abbildung 16

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter supraventrikulärer Stimulation (150/min), totalem kardiopulmonalem Bypass und einer Myokardtemperatur von 30°C.

zwischen den Positionen C_4 bis Q_3, ein vergleichsweise steiler Kurvenverlauf zwischen C_4 und K_3/L_3 und eine Abflachung der Kurven zwischen L_3 und Q_3 deutlich. Der steile Bereich reflektiert dabei in Normothermie eine Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit von etwa 0,12 cm/ms, was grob der normalen arbeitsmyokardialen Leitungsgeschwindigkeit entspricht (151). Die Positionen L_3 bis Q_3 innerhalb des flachen Kurvenverlaufs werden mit vergleichsweise kurzer Latenz

depolarisiert, was eine rein myokardiale Aktivierung ausschließt. Indirekt muß daher für diese Zone eine Aktivierung über den linken AV-Schenkel unterstellt werden, womit die Graphik insgesamt eine ventrikuläre Fusionserregung der Kammern über spezifische und unspezifische Muskulatur dokumentiert.

Abbildung 17

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min) nach Wiederaufwärmung auf normotherme Myokardtemperaturen und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine.

Zum weiteren Vergleich der ventrikulären epikardialen Erregung bei Vorhofstimulation wurden die lokalen Aktivierungszeiten sämtlicher sich entsprechender Ableitpositionen in einem x-y-Koordinatensystem aufgetragen und die Daten aus den Meßreihen I/II, I/III, I/IV, III/IV und I/V gegenübergestellt (Abb. 20 - 24). Die entsprechenden Regressionsgeraden aus den Mittelwerten dokumentieren einen linearen funktionalen Zusammenhang der jeweiligen Ziel- und Einflußgrößen. Die Korrelationskoeffizienten als Zusammenhangsmaß zwischen den x-

und y-Daten bestätigen den guten linearen Zusammenhang zwischen den Stichprobenwerten.

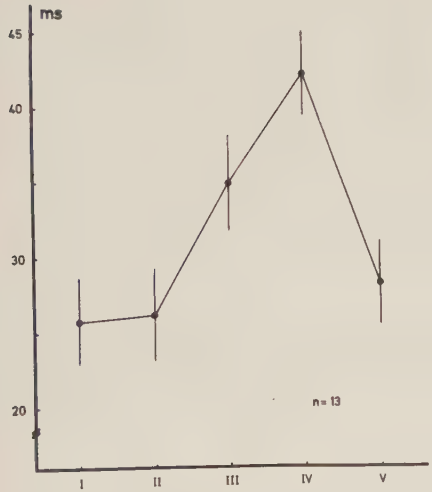


Abbildung 18

Darstellung der mittleren ventrikulären "Gesamt-Aktivierungszeiten" (+ Standardabweichung des Mittelwertes) unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min) unter den verschiedenen Versuchsbedingungen (siehe Text)

Bei einem Vergleich der mittleren epikardialen Aktivierungszeiten sämtlicher Experimente durch den paarigen t-Test konnte zwischen den "normothermen" Meßreihen I, II und V keine statistisch zu sichernden Unterschiede nachgewiesen werden; bei den Gegenüberstellungen I/III (n/33°C) und I/IV (n/30°C) sowie III/IV (33°C/30°C) ergaben sich hoch signifikante Unterschiede in der Kammererregung; sämtliche p-Werte aus diesem Vergleichstest lagen unter 0,0005.

Position	I	II	III	IV	V
C_1	13,8 ± 1,8	14,6 ± 2,7	17,3 ± 2,8	23,1 ± 3,0	16,7 ± 3,3
C_2	9,2 ± 1,9	8,5 ± 1,8	13,8 ± 3,2	18,1 ± 3,0	9,2 ± 2,4
C_3	6,2 ± 1,5	5,8 ± 2,0	12,3 ± 2,2	16,2 ± 3,0	8,3 ± 2,8
C_4	1,9 ± 0,9	2,3 ± 1,2	3,8 ± 1,3	7,3 ± 2,5	4,2 ± 2,7
C_5	3,8 ± 1,2	3,4 ± 0,9	4,6 ± 1,3	8,1 ± 2,3	4,2 ± 1,5
J_3	10,0 ± 2,0	9,6 ± 2,0	14,6 ± 2,6	20,4 ± 2,5	13,3 ± 4,0
K_3	14,2 ± 2,3	14,2 ± 2,5	20,8 ± 2,8	25,4 ± 2,7	15,0 ± 3,9
L_3	15,0 ± 2,3	15,4 ± 2,3	20,8 ± 2,6	30,4 ± 2,6	18,3 ± 2,8
M_3	16,9 ± 2,3	16,5 ± 2,4	25,8 ± 3,0	31,2 ± 3,6	18,3 ± 2,1
N_3	19,2 ± 2,2	17,3 ± 2,4	23,5 ± 3,7	30,4 ± 4,1	21,7 ± 2,1
O_3	18,1 ± 3,2	17,7 ± 3,0	25,0 ± 4,2	31,5 ± 4,1	20,0 ± 3,7
P_3	20,8 ± 3,0	18,8 ± 3,1	28,1 ± 3,6	30,4 ± 3,9	23,3 ± 3,8
Q_3	21,5 ± 2,8	20,0 ± 2,9	25,8 ± 3,4	31,2 ± 3,3	24,2 ± 4,0

Tabelle 1

Mittlere epikardiale Aktivierungszeiten (ms) und Standardabweichungen des Mittelwertes auf dem "Breitengrad des ventrikulären epikardialen Quellpunktes" für die Versuchsbedingungen I bis V (weitere Erläuterungen siehe Text, graphische Darstellung: Abb. 19).

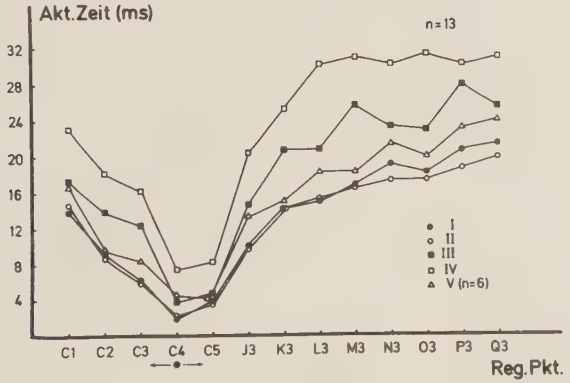


Abbildung 19

Darstellung der mittleren epikardialen Aktivierungszeiten auf dem "Breitengrad des ventrikulären epikardialen Quellpunkts" unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min) und den Versuchsbedingungen I bis V (Daten siehe Tab. 1)

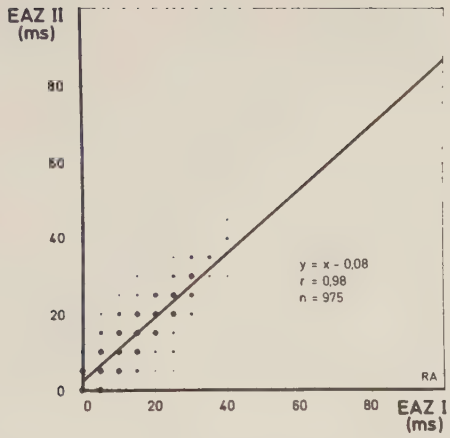


Abbildung 20 (Legenden siehe S.36)

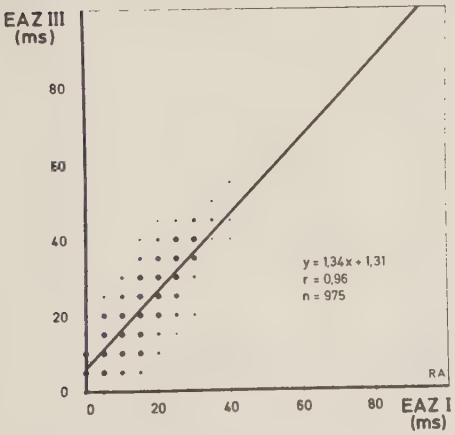


Abbildung 21 (Legenden siehe S.36)

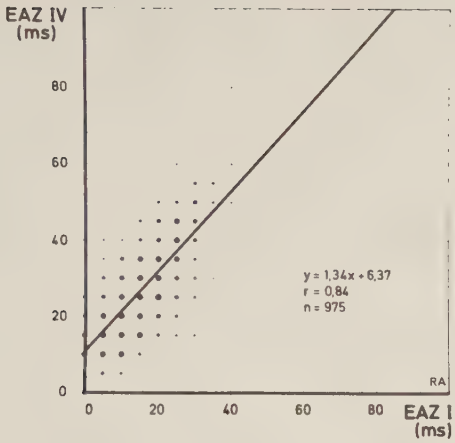


Abbildung 22 (Legenden siehe S.36)

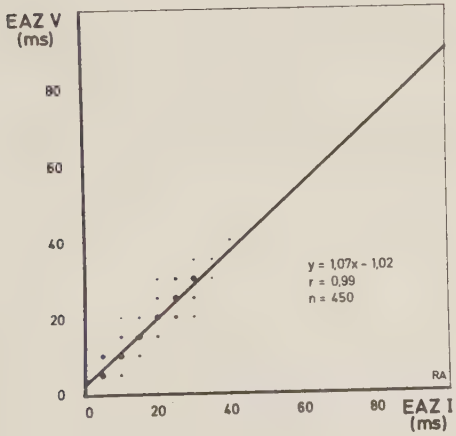


Abbildung 23 (Legenden siehe S.36)

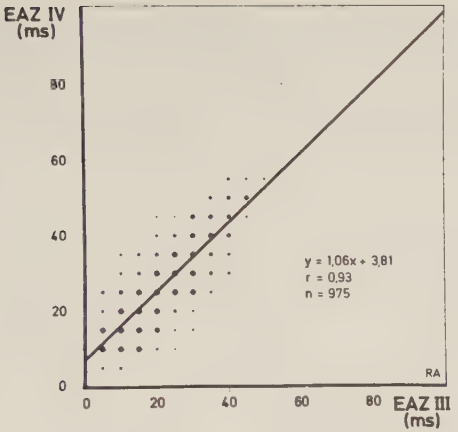


Abbildung 24 (Legenden siehe unten)

Legenden für die Abbildungen 20 bis 24

Es handelt sich um die graphische Darstellung der Abhängigkeiten bzw. Zusammenhänge zwischen den lokalen epikardialen Aktivierungszeiten (EAZ) unter supraventrikulärem Rhythmus (150/min) aus den Meßreihen I/II (20), I/III (21), I/IV (22), I/V (23) und III/IV (24).
Die Zahl n = 975 (20, 21, 22) ergibt sich aus je 75 epikardialen Aktivierungszeiten in 13 Experimenten; die Zahl n = 450 ergibt sich aus je 75 epikardialen Aktivierungszeiten in 6 Experimenten.

b) Epikardiales Mapping unter rechtsventrikulärer Stimulation

Während der rechtsventrikulären Stimualtion (Stim.Frequenz 180/min) wurde bei allen Versuchstieren im Oberflächen-EKG eine linksschenkelblockartige Deformierung der QRS-Komplexe beobachtet, was als Ausdruck einer insgesamt atypischen Erregungsausbreitung auf Kammerebene angesehen werden muß. Die mittleren lokalen Aktivierungszeiten sämtlicher epikardialer Ableitpunkte während der Messungen I bis IV sind in den Abbildungen 25 bis 28 dargestellt. Wie im Falle

der epikardialen Aktivierung bei Vorhofstimulation wird auch hier deutlich, daßsich bei unterschiedlichen Myokardtemperaturen die absoluten Erregungsausbreitungsintervalle ändern (Abb. 29); das generelle Erregungsausbreitungsmuster bleibt jedoch auch bei dieser Stimulationsform erhalten (Abb. 30 - 34).

Abbildung 25

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min) und normothermem Myokard ohne Bypassperfusion (sämtliche Zeiten beziehen sich auf den rechtsventrikulären, über eine fixierte bipolare Einstichelektrode applizierten Stimulusimpuls; der Ort frühester epikardialer Erregung um die Stimulationselektrode ist durch ein Sternchen gekennzeichnet)

Gegenüber den Erregungsausbreitungszeiten bei Vorhofstimulation ist die ventrikuläre Gesamtaktivierung unter Kammerstimulation für sämtliche Versuchsbedingungen um einen Faktor von im Mittel 3,2 verlängert. Die entsprechenden Gesamtaktivierungszeiten für die Bedingungen I bis IV liegen bei 88 $\pm$ 11,9 ms, 87 $\pm$ 11,2 ms, 110 $\pm$ 11,2 ms und 129 $\pm$ 13,3 ms (Abb. 29). Dabei konnte zwischen den Normothermiewerten I und II keine statistisch gesicherte Differenz ausgemacht

werden; zwischen I und III (p unter 0,02), I und IV (p unter 0,05) sowie III und IV (p unter 0,05) ergaben sich signifikante Unterschiede (Entsprechendes ergab sich auch für die Mittelwerte; s.u.).

Abbildung 26

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min), normothermem Myokard und totaler kardiopulmonaler Bypassperfusion (weitere Erläuterungen siehe Abb. 25)

Der mit Vorbehalt errechnete Q_{10} für die Gesamtventrikeldepolarisation unter rechtsventrikulärer Stimulation lag bei 1,47.
Zur näheren Analyse der epikardialen Erregungsausbreitung wurden als Repräsentativbeispiel die lokalen Aktivierungszeiten auf den "Breitengrad des Kammerstimulus" graphisch dargestellt (Abb. 30)(siehe auch Tabelle 2). Der Stimulus wurde im Bereich der Position B_4 appliziert, der gesamte Breitengrad umfaßt also die Positionen B_1 bis Q_2. Auch hier lassen sich, wie in Abb. 19, zwei Phasen unterschiedlicher Aktivierungslatenz zeigen, dokumentiert in einem steileren Kurvenverlauf zwischen B_4 und L_2-M_2 und einer Abflachung der Kurve zwischen M_2 und Q_2. Auf der Strecke B_4 bis M_2 liegt die

liegt die Leitungsgeschwindigkeit für normotherme Bedingungen bei etwa 0,10 cm/ms. Es kann hier also eine rein myokardiale Erregungsleitung unterstellt werden. Die Positionen M_2 bis Q_2 werden wiederum mit vergleichsweise kurzer Latenz depolarisiert, was eine rein myogene Leitung ausschließt. Alternativ dazu kann angenommen werden, daß unter Normothermie die Erregungswelle innerhalb von 60 bis 70 ms

Abbildung 27

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min), totalem kardiopulmonalem Bypass und einer Myokardtemperatur von 33°C.

nach rechtsventrikulärer Stimualtion retrograd Anschluß an das spezifische Erregungsleitungssystem findet, danach die zu diesem Zeitpunkt noch nicht erregten Bezirke auf vorwiegend spezifischem Wege depolarisiert werden und die auf muskulärem Wege wandernde Erregungsfront hier bereits refraktäres Myokard vorfindet. Damit zeigt sich auch in der Abb. 30 eine Art ventrikulärer Fusionserregung, wobei allerdings, verglichen mit der Abb. 19, die Komponente der überwiegend muskulären Erregungsausbreitung im Vordergrund zu

stehen scheint.

Abbildung 28

Mittlere ventrikuläre epikardiale Aktivierungszeiten (ms), gemessen am Hundeherzen unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min), totalem kardiopulmonalem Bypass und einer Myokardtemperatur von 30°C

Wie für das Mapping bei Vorhofrhythmus wurden auch für die rechtsventrikuläre Stimulation die lokalen Aktivierungszeiten sämtlicher sich entsprechender Ableitpositionen in einem x-y-Koordinatensystem aufgetragen und dabei die Daten der Meßreihen I/II, I/III, I/IV und III/IV gegenübergestellt (Abb. 31 - 34). Die entsprechenden Regressionsgeraden dokumentieren auch hier einen linearen funktionalen Zusammenhang der Ziel- und Einflußgrößen, und die entsprechenden Korrelationskoeffizienten reflektieren diesen hochgradig straffen Zusammenhang zwischen den Stichprobenwerten. Bei einem Vergleich der mittleren epikardialen Aktivierungszeiten sämtlicher Experimente konnten lediglich bei den Gegenüberstellungen I/III (n/33°C) (p unter 0,02), I/IV (n/30°C)(n unter 0,0005) und III/IV (33°C/30°C) (p unter 0,001) signifikante Unterschiedlichkeiten nachgewiesen werden.

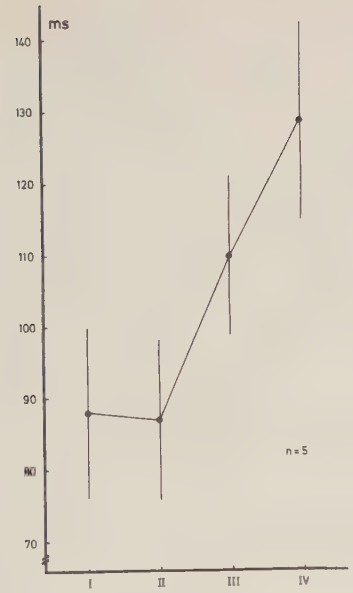


Abbildung 29

Darstellung der mittleren ventrikulären "Gesamt-Aktivierungszeiten" (± Standardabweichung des Mittelwertes) unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min) während der Versuchsbedingungen I bis IV.

Position	I	II	III	IV
B_1	29 ± 7,0	26 ± 6,6	38 ± 6,8	42 ± 6,4
B_2	21 ± 6,2	21 ± 6,2	31 ± 8,7	32 ± 7,2
B_3	12 ± 6,4	11 ± 6,4	9 ± 3,3	24 ± 4,0
B_4	6 ± 4,8	11 ± 1,8	17 ± 4,4	24 ± 9,7
B_5	5 ± 3,2	15 ± 5,7	22 ± 7,3	29 ± 9,0
J_2	24 ± 6,6	24 ± 6,6	36 ± 8,3	41 ± 7,8
K_2	42 ± 6,4	42 ± 7,8	57 ± 11,4	63 ± 7,7
L_2	54 ± 6,2	59 ± 4,0	71 ± 8,4	93 ± 11,6
M_2	79 ± 8,6	76 ± 9,0	89 ± 8,7	103 ± 7,5
N_2	79 ± 9,4	81 ± 8,3	102 ± 9,6	119 ± 10,7
O_2	84 ± 9,7	83 ± 10,3	106 ± 9,7	124 ± 13,4
P_2	85 ± 9,7	83 ± 11,8	105 ± 10,8	123 ± 17,0
Q_2	86 ± 11,2	83 ± 10,9	102 ± 10,4	114 ± 13,0

Tabelle 2 (Legende siehe S. 44)

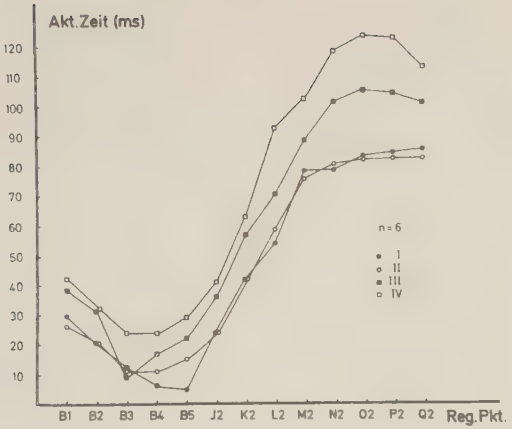


Abbildung 30 (Legenden siehe S. 44)

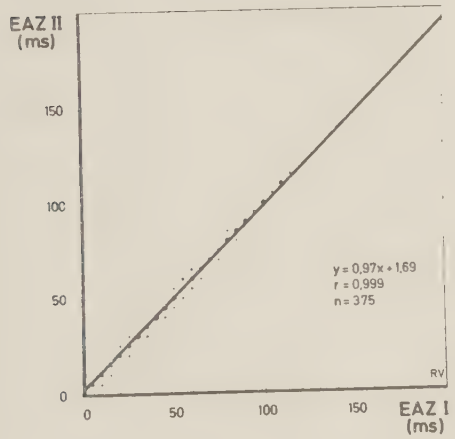


Abbildung 31 (Legenden siehe S. 44)

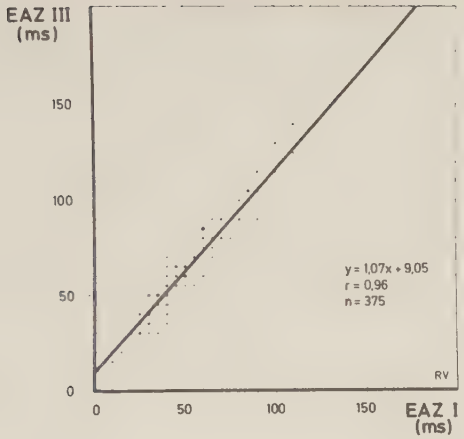


Abbildung 32 (Legenden siehe S. 44)

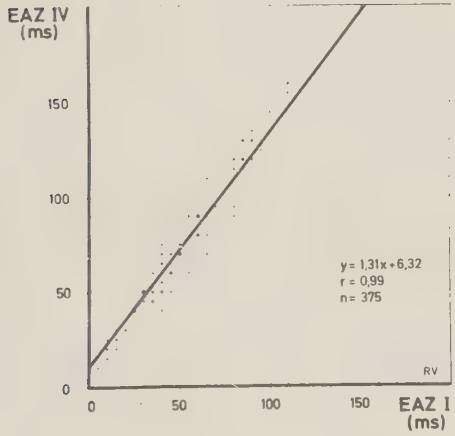


Abbildung 33 (Legenden siehe S. 44)

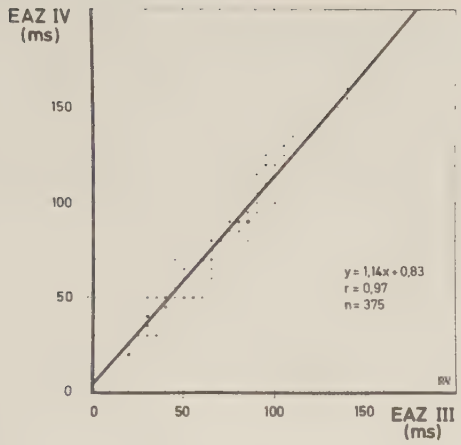


Abbildung 34 (Legenden siehe unten)

Legenden Abb. 30 bis 34

Abb. 30
Darstellung der mittleren epikardialen Aktivierungszeiten (ms) auf dem "Breitengrad der rechtsventrikulären Stimulationselektrode" unter rechtsventrikulärer Stimulation für die Versuchsbedingungen I bis IV. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Abb. 31 bis 34
Es handelt sich um die graphischen Darstellungen der Abhängigkeiten bzw. Zusammenhänge zwischen den lokalen epikardialen Aktivierungszeiten (EAZ) unter rechtsventrikulärer Stimulation (180/min) aus den Meßreihen I/II (31), I/III (32), I/IV (33) und III/IV (34). Die Zahl n = 375 ergibt sich aus je 75 lokalen epikardialen Aktivierungszeiten in 5 Experimenten

Tabelle 2
Mittlere epikardiale Aktivierungszeiten (ms) und Standardabweichungen des Mittelwertes auf dem "Breitengrad der rechtsventrikulären Stimulationselektrode" für die Versuchsbedingungen I bis IV. Weitere Erläuterungen siehe Text.

c) Sinusknotenfunktion

Als Parameter zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion während der einzelnen Meßphasen (I bis V) wurden die Spontanfrequenz und die maximale bzw. frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit (SKE), ermittelt durch hochfrequente Vorhofstimulation, herangezogen. Die mittleren Spontanfrequenzen lagen für die Meßbedingungen I bis V bei 145 ± 6,0, 139,6 ± 5,6, 102,3 ± 3,6, 76,4 ± 2,5 und 129,5 ± 6,8 Aktionen pro Minute (Abb. 35). Hochsignifikante Unterschiede ergaben sich dabei zwischen den Bedingungen I und III (p unter 0,001) sowie I und IV (p unter 0,0005); auch nach Wiederaufwärmung und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (V) war die Sinusknotenautomatie nicht vollständig in den Norm(Referenz)bereich zurückgekehrt. Zwischen den Meßphasen I und II bestand kein statistisch gesicherter Unterschied.

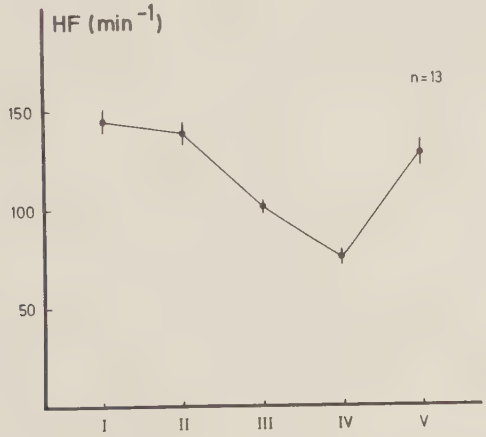


Abbildung 35

Darstellung der mittleren spontanen Herzfrequenz während der Versuchsbedingungen I bis V.

Die maximalen Sinusknotenerholungszeiten betrugen für die Meßphasen I bis V im Mittel 485 ± 18,5 ms, 505,5 ± 20,8 ms, 733,3 ± 26,2 ms

1026 ± 35,9 ms und 558 ± 30,2 ms (Abb. 36); aus den maximalen Sinusknotenerholungszeiten und den entsprechenden Spontan-Sinuszykluslängen lassen sich durch Subtraktion die "korrigierten Sinusknoten-

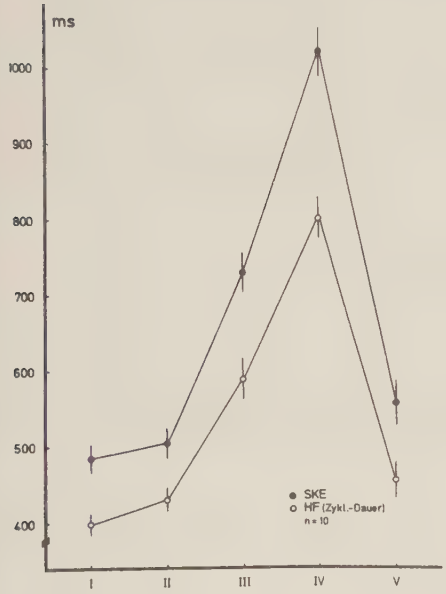


Abbildung 36

Darstellung von maximaler Sinusknotenerholungszeit (SKE) und Spontanfrequenz (HF)(angegeben in ms Zyklusdauer) während der Versuchsbedingungen I bis V.

erholungszeiten" errechnen. Die Mittelwerte für die Bedingungen I bis V betrugen 86,3 ± 9,5 ms, 79,6 ± 11 ms, 143,3 ± 16 ms, 221,4 ± 18,4 ms und 101 ± 15,2 ms (Abb. 37). Der annäherungsweise errechnete Q_{10} betrug hier 2,56.
Bei einem Vergleich der Meßwerte I/III (p unter 0,01) und I/IV (p unter 0,001) ergaben sich wiederum signifikante Unterschiede; innerhalb der normothermen Meßreihen (I/II/V) fanden sich keine statistisch relevanten Differenzen.

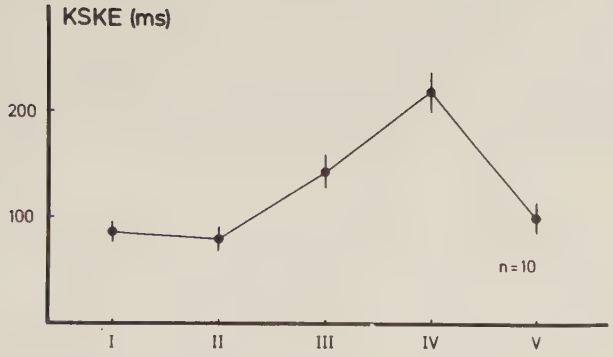


Abbildung 37

Darstellung der frequenzkorrigierten Sinusknotenerholungszeit (KSKE)(ms) während der Versuchsbedingungen I bis V

d) Atrioventrikuläre Überleitung

Als "atrioventrikuläre Überleitung" wurde in diesem Zusammenhang das Intervall zwischen sinusknotennahem Stimulus und dem rechtsventrikulärem Referenzsignal (Abb. 12) gewertet. Eine genauere Analyse der Überleitungsbedingungen durch simultane His-Bündel-Ableitungen erfolgte aus technischen Gründen nicht. Wegen der geringen Fallzahl dieser Messungen (n = 3) wurde darüberhinaus auf eine Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen sowie statistische Vergleiche verzichtet. Es werden lediglich die Befunde aus zwei Einzelexperimenten (Nr. 9, Nr. 12) dokumentiert (Abb. 38, 39). In diesem Darstellungen zeigt sich zum einen eine deutliche Frequenz- und Temperaturabhängigkeit der Überleitungszeiten. Darüberhinaus soll mit allen Vorbehalten, die bei der Beschreibung von Einzelbeobachtungen zu gelten haben, auf 2 weitere Punkte hinge-

wiesen werden. Einmal wird insbesondere in Experiment Nr. 12, andeutungsweise jedoch auch in Experiment Nr. 9, ein Zeitsprung in der atrioventrikulären Überleitungszeit beim Wechsel von Eigenrhythmus auf Elektrostimulation deutlich. Dies könnte als Ursache haben, daß die Erregung bei Stimulation über eine hohe Vorhofelektrode einen anderen Weg nimmt als wenn sie vom Sinusknoten ihren Ausgang hat, was unter Umständen den erhöhten Zeitbedarf der Erre-

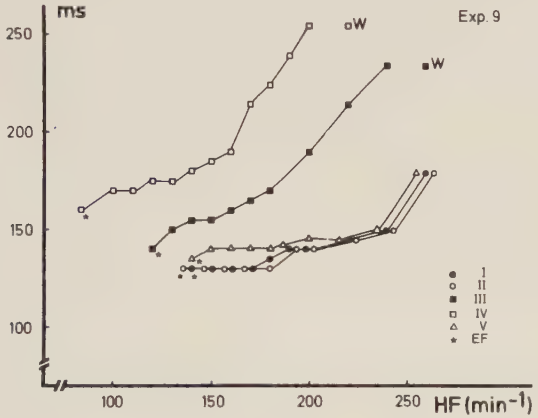


Abbildung 38

Verhalten der "atrioventrikulären Überleitungszeit" in Abhängigkeit von verschiedenen Vorhof-Stimulationsfrequenzen und den Versuchsbedingungen I bis V (EF: Eigenfrequenz; W: Wenckebach-Periodik)(Darstellung von Einzelergebnissen aus Experiment Nr. 9)

gungsleitung vom Vorhof zur Kammer erklären könnte.
Zum zweiten sind in den Kurven von Experiment Nr. 9, andeutungsweise auch von Experiment Nr. 12, deutlich zwei Bereiche unterschiedlicher Erregungsleitungszeiten gegeneinander abzugrenzen, die als flache bzw. steile Verlaufsform der Kurven identifiziert werden können. Interessanterweise verschiebt sich der Übergang von der

schnelleren Leitung (flacher Kurvenanteil) in die langsamere Leitung (steiler Kurvenanteil) bei tieferen Myokardtemperaturen (Messungen III und IV) in niederfrequentere Stimulationsbereiche. Wenn

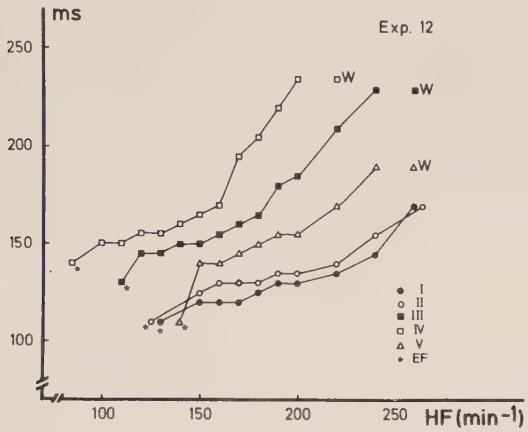


Abbildung 39

Verhalten der "atrioventrikulären Überleitungszeit", dargestellt an Einzelergebnissen aus Experiment Nr. 12. Erläuterungen siehe Abb. 38

die Annahme berechtigt ist, daß möglicherweise mit zunehmender Stimulationsfrequenz der funktionelle Refraktärbereich des AV-Knotens erreicht wird, so könnte dies eine Erklärung für das beobachtete Phänomen sein. Bei höheren Stimulationsfrequenzen wurde während der Meßbedingungen III und IV, in Experiment 12 auch bei V, eine Wenckebach-Periodik beobachtet, die sich mit fallender Temperatur in niederfrequentere Bereiche verlagerte.

e) Effektive Refraktärzeiten (ERP)

Die Messung der effektiven Refraktärzeit über linkem und rechtem Ventrikel erfolgte mittels programmierter Einzelstimulation bei stimuliertem Grundrhythmus mit jeweils konstanter Periodendauer.

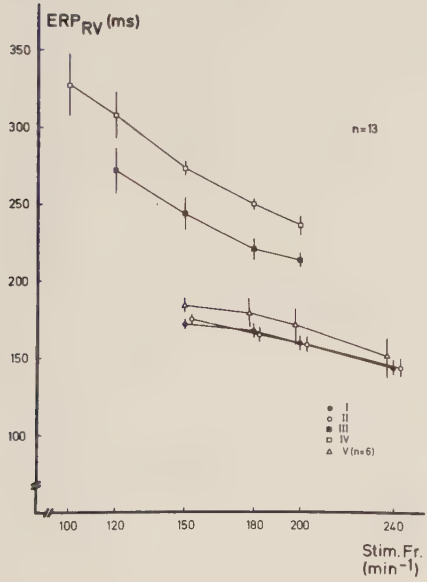


Abbildung 40

Darstellung der mittleren effektiven Refraktärzeiten (ERP) im Bereich des rechten Ventrikels während der Versuchsbedingungen I bis V in Abhängigkeit von Grundrhythmen verschiedener Periodendauer

Die längsten Refraktärzeiten ergaben sich in jeder Meßreihe bei einem stimulierten Grundrhythmus, dessen Frequenz knapp oberhalb der Eigenfrequenz lag. Mit zunehmender Erhöhung der Grundfrequenz zeigte sich für sämtliche Meßbedingungen eine annähernd lineare Verkürzung der ERP. Dabei fällt auf, daß sich die frequenzabhängige Verkürzung der ERP während der hypothermen Meßreihen III und IV

mit deutlich höherer Geschwindigkeit vollzieht als dies in Normothermie beobachtet wurde. In den Abbildungen 40 und 41 dokumentiert sich dies in einem wesentlich steileren Verlauf der Kurven III und

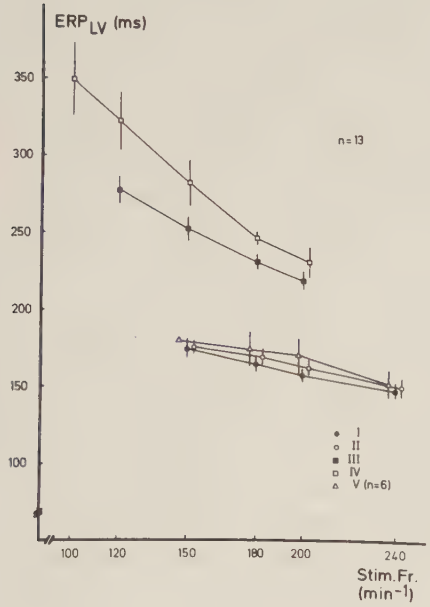


Abbildung 41

Darstellung der mittleren effektiven Refraktärzeiten im Bereich des linken Ventrikels

IV verglichen mit den Kurven I, II und V, was bedeuten könnte, daß die Frequenzabhängigkeit der ERP unter Hypothermiebedingungen stärker wird.

Insgesamt bewegten sich die mittleren ERP für beide Herzkammern unter normothermen Bedingungen zwischen 185 und 145 ms (stimulierte Grundfrequenz: 150 - 240 min^{-1}); die entsprechenden Daten für 33^{o}C Myokardtemperatur lagen zwischen 278 und 215 ms (stimulierte Grundfrequenz: 120 - 200 min^{-}1), für 30^{o}C zwischen 351 und 232 ms (stimulierte Grundfrequenz: 100 - 200 min^{-1}).

Bezogen auf die Grund-Stimulationsfrequenzen 180 und 200 lag der im Mittel annäherungsweise errechnete Q_{10} für beide Ventrikel bei 1,42.
Für die sich entsprechenden Meßreihen konnten zwischen rechtem und linkem Ventrikel keine statistischen Unterschiede gesichert werden. Ebenso bestanden keine signifikanten Differenzen innerhalb der normothermen Reihen I, II und V. Dagegen ergaben sich für vergleichbare Stimulationsbedingungen hoch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Messungen I und III (p unter 0,0005) sowie I und IV (p unter 0,0005). Auch die Meßreihen III und IV, mit Ausnahme der ERP für die Grundfrequenz 200/min, unterschieden sich signifikant (p unter 0,05).

f) Erregbarkeit (Reizzeit-Stromstärke-Diagramme)

Zur Ermittlung der Reizzeit-Stromstärke-Diagramme wurden über auf dem linken und rechten Ventrikel aufgenähte bipolare Einstichelektroden für Impulsbreiten zwischen 2 ms und 0,1 ms die jeweiligen Schwellenstromstärken gemessen. Die mittleren Grundschwellen (Rheobasen) bei Stimulation von linkem und rechtem Ventrikel während der Versuchsbedingungen I bis V sind aus Tabelle 3 zu entnehmen

Versuchsbedingung	LV	RV
I	0,28 ± 0,04	0,28 ± 0,03
II	0,28 ± 0,03	0,28 ± 0,03
III	0,27 ± 0,02	0,28 ± 0,02
IV	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,01
V	0,31 ± 0,01	0,30 ± 0,02

Tabelle 3

Mittlere Grundschwellen (mA) und Standardabweichungen des Mittelwertes bei Stimulation des linken Ventrikels (LV) und rechten Ventrikels (RV) während der Versuchsbedingungen I bis V.

Zwischen sämtlichen Daten ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die vollständigen Reizzeit-Stromstärke-Diagramme für den linken und rechten Ventrikel sind in den Abbildungen 42 und 43 wiedergegeben. Aus einem Vergleich sämtlicher Daten wird deutlich,

daß sich die Reizzeit-Stromstärke-Beziehungen zwischen beiden Herzkammern und zwischen den einzelnen Meßbedingungen nicht signifi-

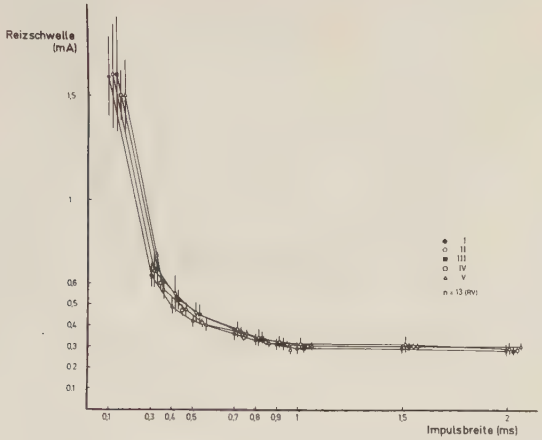


Abbildung 42

Darstellung der Schwellenstromstärken für Stimulationsimpulsbreiten zwischen 2 ms und 0,1 ms im Bereich des rechten Ventrikels für die Versuchsbedingungen I bis V.

kant unterscheiden. Als Zeitmaß für die jeweilige Erregbarkeit wird im Allgemeinen die Nutzzeit eines Reizstromes von doppelter Rheobasenstärke angegeben. Diese Kennzeit (Chronaxie) liegt für beide Ventrikel unter allen Meßbedingungen im Mittel bei 0,35 ms. Aus diesen Befunden muß zusammenfassend gefolgert werden, daß die ventrikuläre myokardiale Erregbarkeit durch die kardiopulmonale Bypassperfusion und durch Abkühlung des Herzmuskels bis auf 30°C unbeeinflußt bleibt.

Legende zu Abb. 43 (siehe S. 54)

Darstellung der Schwellenstromstärken für Stimulationsimpulsbreiten zwischen 2 ms und 0,1 ms im Bereich des linken Ventrikels für die Versuchsbedingungen I bis V.

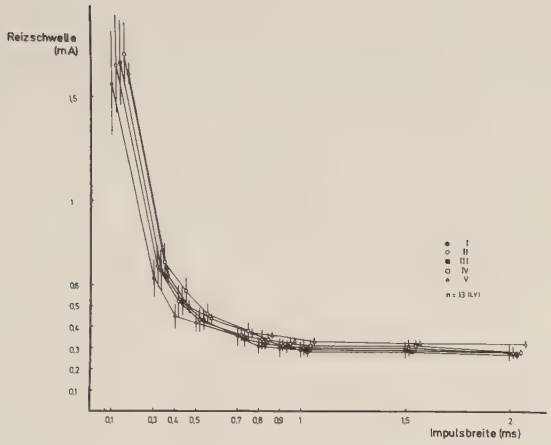


Abbildung 43

II. Meßgenauigkeit des epikardialen Mapping (Klinische Untersuchungen)

Sämtliche Probanden der 20-Patienten-Gruppe zeigten ein normales epikardiales Aktivierungsmuster (31). Der epikardiale Quellpunkt lag regelhaft im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels; die am spätesten aktivierten Areale fanden sich an der basalen Hinterwand von rechtem und linkem Ventrikel.
Bei einem Vergleich der mittleren epikardialen Aktivierungszeiten während der ersten und zweiten Messung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.
Die Korrelationskoeffizienten zwischen erster und zweiter Messung aller sich entsprechenden Ableitpunkte bewegten sich zwischen 0,09 und 0,93 (Abb. 44), gemittelt über das ganze Herz lagen sie bei 0,75 $\pm$ 0,015. Dies aufgeschlüsselt für die einzelnen Herzoberflächenareale fanden sich mittlere Korrelationen von 0,80 $\pm$ 0,02 über der rechtsventrikulären Vorderwand, 0,70 $\pm$ 0,02 über der linksventrikulären Hinterwand und 0,69 $\pm$ 0,035 über der rechtsventrikulären Hinter-

wand (Abb. 45). Die Unterschiede zwischen den 3 zuletzt genannten Daten erwiesen sich als nicht signifikant; die mittlere Korrelation über der rechtsventrikulären Vorderwand (0,80 $\pm$ 0,02) liegt signifikant höher als die der übrigen Zonen (p unter 0,01).

Abbildung 44

Mittlere Korrelationskoeffizienten der Aktivierungszeiten sämtlicher sich entsprechender epikardialer Ableitpunkte aus zweimaliger Messung der epikardialen Erregungsausbreitungssequenzen bei 20 Patienten.

Sämtliche sich entsprechenden Aktivierungszeiten aus erster und zweiter Messung, in ein x-y-System eingetragen, lassen sich durch einen linearen Zusammenhang mit starker funktionaler Abhängigkeit beschreiben (Abb. 46). Aus grundsätzlichen Überlegungen folgt, daß die Daten aus der ersten Messung (x) und die Daten aus der zweiten Messung (y) wohl eine gegenseitige Abhängigkeit zeigen; es kann jedoch nicht festgelegt werden, welche Größe als Zielgröße und welche als Einflußgröße anzusehen ist. Aus diesem Grunde wurden die Regressionsgeraden "y auf x" und "x auf y" ermittelt und dargestellt ($y = 0{,}6x + 12$; $x = 1{,}7y - 20$). Beide Geraden weichen im Bereich der höchsten Korrelation nicht wesentlich von der Winkelhalbierenden ($y = x$) ab.

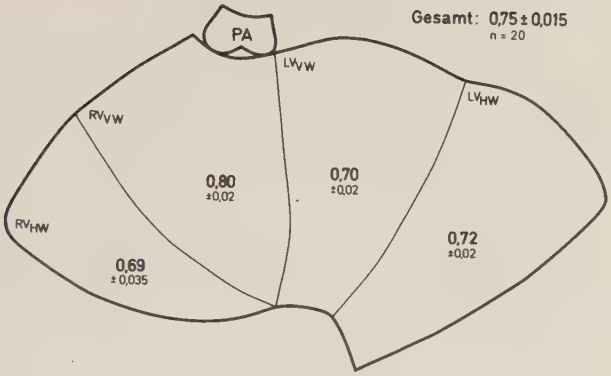


Abbildung 45 (Legenden siehe S. 57)

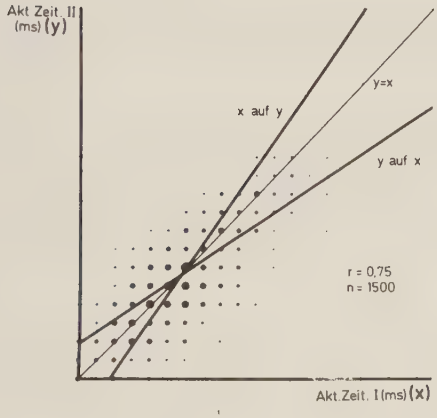


Abbildung 46 (Legenden siehe S. 57)

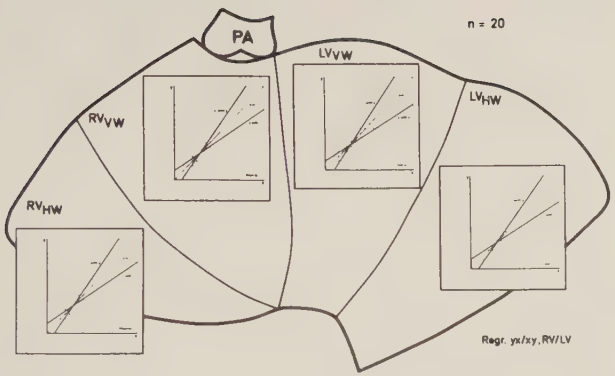


Abbildung 47 (Legenden siehe unten)

Legenden Abb. 45 bis 47

Abb. 45
Mittlere Korrelationskoeffizienten der Aktivierungszeiten unterschiedlicher Herzoberflächenareale aus zweimaliger Messung der epikardialen der epikardialen Erregungsausbreitungssequenzen bei 20 Patienten.

Abb. 46
Regressionsgeraden zur Darstellung der funktionalen Abhängigkeit der Aktivierungszeiten sämtlicher sich entsprechender epikardialer Ableitpunkte aus zweimaliger Messung der epikardialen Erregungsausbreitungssequenzen bei 20 Patienten. Der Winkel zwischen beiden Geraden reflektiert das Maß des mittleren Korrelationskoeffizienten zwischen beiden Messungen. Weitere Erläuterungen im Text.

Abb. 47
Regressionsgeraden zur Darstellung der funktionalen Abhängigkeit der epikardialen Aktivierungszeiten einzelner Herzoberflächenareale aus zweimaliger Messung der Erregungsausbreitungssequenzen.

Der Winkel zwischen beiden Regressionsgeraden kann wiederum als Maß für die Größe des mittleren Korrelationskoeffizienten zwischen erster und zweiter Messung angesehen werden; die Abweichung beider Geraden

von der 45°-Achse in verschiedene Richtungen reflektiert die statistischen Schwankungen der Methode.
Trägt man die sich entsprechenden Aktivierungszeiten der unterschiedlichen Herzoberflächenareale für sich getrennt gegeneinander auf, so ergeben sich die in Abb. 47 demonstrierten Verhältnisse.

DISKUSSION

Während des vergangenen Jahrzehnts haben sich intraoperative elektrophysiologische Untersuchungen während herzchirurgischer Eingriffe, ins besondere das epikardiale und endokardiale Mapping, als diagnostische Maßnahmen mit hoher klinischer Relevanz erwiesen (39, 42, 43, 85, 86, 89). Es liegt in der Natur der Sache, daß Untersuchungen dieser Art sowohl am spontan schlagenden, nicht perfundierten Herzen als auch unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation vorgenommen werden müssen. Dies läßt es als bedeutungsvoll erscheinen, Informationen darüber zu haben, ob und gegebenenfalls in welcher Form elektrophysiologische Meßdaten des Herzens durch die normotherme und hypotherme Bypassperfusion beeinflußt werden, um beim Vergleich entsprechender Werte Fehlinterpretationen zu vermeiden. In Kenntnis der Physiologie und Pathophysiologie des kardiopulmonalen Bypass einerseits (7, 61, 81, 122) und unter Berücksichtigung der Gesetzmäßigkeiten von Reizbildung, Erregungsleitung und Repolarisation andererseits (14, 40, 150, 151) darf erwartet werden, daß sich hinsichtlich der überprüften elektrophysiologischen Parameter unter Bypassbedingungen keine Änderungen ergeben, solange Herzstoffwechsel, extrazelluläres Ionenmilieu, Säure-Basen-Haushalt und Myokardtemperatur konstant gehalten werden. Bei durch die Herz-Lungen-Maschine induzierter Hypothermie allerdings muß mit signifikanten Änderungen der elektrophysiologischen Meßgrößen gerechnet werden, deren Q_{10}-Werte zwischen 1,7 und 4 liegen sollten (14, 21, 98, 171), wobei es sich offensichtlich um direkte Temperatureffekte auf die zugrunde liegenden Reaktionsabläufe handelt. Wohl wird bei Abkühlung des Herzens auch ein verminderter koronararterieller Fluß beobachtet (4, 9), jedoch ist die

Aktivität der metabolischen Reaktionsabläufe in gleichem Maße reduziert, so daß es nicht zu einer defizitären Sauerstoffversorgung kommt. Trotz vermindertem Koronarfluß und trotz einer nach links verschobenen Sauerstoff-Dissoziationskurve bleibt die myokardiale Sauerstoffextraktion ausreichend (9, 10, 116).

I. Die Elektrophysiologie des Herzens unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation (Tierexperimentelle Untersuchungen)

a) Epikardiale ventrikuläre Erregungsausbreitung bei atrialer und ventrikulärer Stimulation

Sofern intraoperative elektrophysiologische Untersuchungen mit Unterstützung der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt werden müssen, so vollzieht sich dies in der Regel unter normothermen Bedingungen. Der geäußerten Erwartung entsprechend ergaben sich sowohl bei Vorhof- als auch bei Kammerstimulation hinsichtlich der epikardialen ventrikulären Aktivierungszeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen normothermen Bypassbedingungen und dem normothermen Herzen ohne Bypassperfusion. Dies kann dahingehend interpretiert werden, daß durch die totale kardiopulmonale Bypassperfusion für sich allein keine partikulären Auswirkungen auf die ventrikuläre Erregungsausbreitung, d.h. die Erregungsleitungsgeschwindigkeiten im normalen spezifischen und nicht spezifischen Myokard zu erwarten sind. Bei weitestgehend homogener Abkühlung des Herzmuskels finden sich bis zu einer Temperatur von 30°C annähernd lineare Verzögerungen der ventrikulären Aktivierung, die mit einem Q_{10} von um 1,5 größenordnungsmäßig den Normwerten für Prozesse der Depolarisation entsprechen (14, 15, 98).
Insgesamt ist die elektrische Aktivierung des Herzens als relativ komplexer Prozeß anzusehen, in welchem sowohl das spezifische Erregungsleitungssystem als auch das normale Arbeitsmyokard involviert sind. Die Daten des epikardialen Mapping geben lediglich Information über die Aktivierungssequenzen an der Herzoberfläche, nicht jedoch

über intramurale oder endokardiale Geschehnisse (29). Dies gilt sowohl für die normale Erregungsausbreitung als auch für die Exzitation unter pathologischen Bedingungen (137, 167). Wie jedoch ein Vergleich der ventrikulären Gesamterregung bei Vorhof- und Kammerstimulation zeigt, lassen sich durch sorgfältige Auswertung auch aus rein epikardialen Meßdaten weiterreichende Rückschlüsse zur Analyse des Gesamtkomplexes der Kammerdepolarisation ziehen. Schlüsselpunkte dieser Betachtung sind Position und Zeit der frühesten epikardialen Erregung (Quellpunkt, epicardial breakthrough), gemessen in Beziehung auf ein ventrikuäres Referenzsignal bzw. den rechtsventrikulären Stimulusimpuls, Gesamtdauer der ventrikulären Exzitation und die Aktivierungslatenz-Zeiten zwischen einzelnen Ableitpunkten.
Wie unter normalen Erregungsausbreitungsbedingungen zu erwarten war, fand sich bei atrialer Stimulation der epikardiale Quellpunkt während sämtlicher Versuchsbedingungen im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels (29, 31). Bei Kammerstimulation liegen die frühesten Aktivierungszeiten naturgemäß um den Ort der Stimulationselektrode.
Die Gesamtdauer der ventrikulären Erregungsausbreitung bei Kammerstimulation, verglichen mit den entsprechenden Daten bei supraventrikulärem Rhythmus, verzögert sich unter Normothermie und Hypothermie um einen Faktor von im Mittel 3,2. Dies muß im wesentlichen damit erklärt werden, daß ein vom Vorhof ausgehender Reiz über den AV-Knoten Anschluß an das spezifische His-Purkinje-System findet, was eine vergleichsweise schnellere Erregungsausbreitung gewährleistet. Der ventrikuläre Stimulus dagegen wird primär epimyokardial appliziert, und er kann allenfalls retrograd an das schneller leitende spezifische System gelangen. Würde sich die Erregung des Herzens auf rein myokardialem Weg ausbreiten, so müßte unter Normothermie mit einer Zeit von ca. 150 - 200 ms gerechnet werden, bis beide Ventrikel vollständig aktiviert wären (151). Die hier unter Normothermie gemessenen Gesamtaktivierungszeiten von im Mittel 88 ms (I) und 87 ms (II) legen es nahe, schon aus diesen Daten auch bei Kammerstimulation eine kombiniert myokardiale-spezifisch myokardiale Erregungsausbreitung zu unterstellen. Näheren Aufschluß hinsichtlich einer Differenzierung zwischen spezifischer und unspezifischer Erregungsausbreitung bei

Kammerstimulation ergibt die Analyse der schrittweisen Aktivierungslatenz umschriebener Ableitpunkte auf dem "Breitengrad der ventrikulären Stimulationselektrode" (Abb 30). Aus den Erregungsausbreitungssequenzen auf diesem Breitengrad lassen sich klar zwei unterschiedliche Erregungsleitungsmodalitäten erkennen, dargestellt an den unterschiedlichen Steilheiten der Latenzkurven. Aus den lokalen epikardialen Aktivierungszeiten und den daraus für normotherme Bedingungen annäherungsweise errechneten Leitungsgeschwindigkeiten darf geschlossen werden, daß zwischen dem Ort frühester Erregung (B_4/B_5) und der Position M_2 am margo obtusus des Herzens eine rein myokardiale Erregungsausbreitung stattfindet (v = 0,1 cm/ms). Würde sich die Kurve in der gleichen Steilheit bis in Höhe des Abszissenpunktes Q_2 fortsetzen, was als vollständige myokardiale Aktivierung des Herzens anzusehen wäre, so würde sich eine Gesamtexzitationszeit von etwa 160 ms ergeben, was den von Trautwein (1972)(151) mitgeteilten hypothetischen Daten entspräche. Tatsächlich jedoch erfolgt jenseits der Position M_2 eine Abflachung der Kurven I und II, was im Sinne einer nahezu simultanen Depolarisation der Hinterwand des linken Ventrikels zu interpretieren ist. Dies schließt eine rein myokardiale Erregungsausbreitung aus, und es muß unterstellt werden, daß bei normothermer Herztemperatur innerhalb von etwa 75 ms nach rechtsventrikulärer Stimulation retrograd spezifische Fasern des His-Purkinje-Systems erreicht werden und sich von hier aus die Erregung von Teilen des linken Ventrikels über das spezifische System (linksposteriores Faszikel des linken AV-Schenkels) vollzieht.
Ähnliches kann auch für hypotherme Meßbedingungen nachgewiesen werden; allerdings liegt hier der Übergang vom steilen zum flachen Kurventeil nach im Mittel 93 ms (III) bzw. 95 ms (IV) in Position N_2, was auf eine längere Latenz bis zur Aktivierung des Purkinje-Systems bzw. eine langsamere Leitung innerhalb der spezifischen Fasern hinweisen könnte.
Letztlich muß bei Betrachtung der Abb. 30 angemerkt werden, daß die Kurven I bis IV, zumindest während der rein myokardialen Erregungsleitung ($B_{4/5}$ bis M_2/N_2) eine annähernd gleiche Steilheit zeigen und lediglich etwa um die zeitlichen Differenzen in der frühesten epi-

kardialen Erregung parallel verschoben sind. Dieses würde bedeuten, daß zwischen normo- und hypothermen Meßbedingungen keine oder nur unwesentliche Unterschiede in der myokardialen Leitungsgeschwindigkeit bestehen. Hinsichtlich der temperaturabhängigen Unterschiedlichkeiten in der frühesten epikardialen Aktivierung um die Stimulationselektrode müssen Verzögerungen in der Leitungszeit zwischen den Elektrodenterminals und Herzmuskelgewebe bzw. der epikardialen Oberfläche angenommen werden.
Diesen Hypothesen zufolge sind die Ursachen für eine Verlängerung der ventrikulären Gesamtexzitation bei Kammerstimulation unter hypothermen Bedingungen weniger in einer Verlangsamung der myokardialen Leitungsgeschwindigkeiten zu sehen als in einer Verlängerung der Leitung zwischen Stimulationselektrode und Herzmuskel und einem relativen Überwiegen der Erregungsausbreitung auf unspezifisch myokardialem Wege.
Nach Mitteilungen von Durrer und Mitarbeitern (30, 31) findet sich bei supraventrikulärem Rhythmus der ventrikuläre epikardiale Quellpunkt im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels nahe der Basis des anterioren Papillarmuskels, von wo aus die Erregung mehr oder weniger uniform über die Oberfläche beider Ventrikel geleitet wird. Bei Übereinstimmung hinsichtlich der Lokalisation des Quellpunkts kann auf Grund der vorliegenden Befunde dieser Uniformitätscharakter der weiteren epikardialen Erregungsausbreitung nicht bestätigt werden. Trotz prinzipieller und methodischer Vorbehalte, die einem direkten Vergleich der "Latenzkurven" bei Vorhof- und Kammerstimulation entgegenstehen, lassen sich gewisse formale Ähnlichkeiten in den Kurvenverläufen der Abb. 30 und 19 erkennen. Abb. 19 erläutert die Aktivierungslatenzen der Ableitpunkte auf dem "Breitengrad des epikardialen Quellpunkts" bei supraventrikulärer Stimulation. Auch hier findet sich um den Ort der frühesten epikardialen Erregung eine Zone, die mit vergleichsweise großer Latenz aktiviert wird, in etwa den Ausbreitungsgeschwindigkeiten im unspezifischen Myokard entsprechend. Diese Zone umfaßt schwerpunktmäßig die Vorderwand des rechten Ventrikels. Die lateralen und posterioren Anteile der linksventrikulären Oberfläche werden demgegenüber mit relativ kurzer Latenz erregt, die

eine rein myogene Erregungsleitung ausschließt und an eine Depolarisation über die Faszikel des linken AV-Schenkels denken läßt. Interessanterweise zeigt sich der postulierte Unterschied zwischen myokardialer und spezifischer Erregungsleitung (Obergang vom steilen zum flachen Kurvenverlauf) am deutlichsten in der 30^{o}-Meßreihe.
Die auffällige Gleichförmigkeit der Leitungsgeschwindigkeiten für unterschiedliche Temperaturen bei Kammerstimulation kann unter supraventrikulären Stimulationsbedingungen nicht dokumentiert werden; eher findet sich eine diskrete Verlangsamung der Erregungsausbreitung, was auch den Befunden von Brooks (1956)(15) entspricht. Als Grundlage für diese Verlangsamung der Erregungsleitung muß in dem überprüften Temperaturbereich in erster Linie eine Verzögerung des Initialanstiegs der transmembranösen Depolarisation diskutiert werden (62). Generell allerdings muß in diesem Zusammenhang betont werden, daß die elektrophysiologischen Prozesse der Depolarisation eine deutlich geringere Temperaturabhängigkeit zeigen als Prozesse der Repolarisation (14, 98, 169), was auf eine höhere Relevanz biochemischer Reaktionsabläufe bei der Wiederherstellung des Ruhepotentials zurückzuführen ist. Die temperaturspezifischen unterschiedlichen Verhaltensweisen werden durch Q_{10}-Werte von ca. 1,5 (Depolarisation) bzw. 4,5 (Plateauphase der Repolarisation) quantifiziert (14). Letztlich muß auch unter supraventrikulären Stimulationsbedingungen darauf hingewiesen werden, daß sich der Beginn der epikardialen Aktivierung, bezogen auf ein rechtsventrikuläres endomyokardiales (4-5mm tief liegende Einstichelektroden) Referenzsignal, bei hypothermen Myokardtemperaturen schrittweise verzögert, was unter Umständen Ausdruck einer temperaturabhängigen Verlangsamung der Erregungsleitung zwischen den terminalen Purkinjefasern und dem epikardialen Quellpunkt ist.
Nach Wiederaufwärmung auf die normotherme Referenztemperatur erweisen sich sämtliche durch Hypothermie veränderten Parameter als weitestgehend reversibel, ein Befund, der auch von anderen Autoren bei ähnlicher Versuchsanordnung erhoben wurde (171).

b) Sinusknotenfunktion

Ein Parameter, der umfassend Auskunft über die normale Spontanaktivität des Herzens gibt, ist die Sinusknotenfunktion. Eine klinisch orientierte Funktionsanalyse des Sinusknotens hat die spontane Eigenfrequenz des Knotens und die Sinusknotenerholungszeit (SKE), gemessen durch hochfrequente Vorhofstimulation (101, 107), zu beachten. Durch hochfrequente elektrische Vorhofstimulation kommt es zu einer vorübergehenden Suppression der Sinusknotenaktivität (51), wobei der Grad dieser Suppression als Maß für eine normale oder beeinträchtigte Sinusknoten-Automatie gewertet werden kann (101, 107, 119). Da die SKE, abgesehen von eventuellen Funktionsstörungen auch wesentlich von der spontanen Herzfrequenz abhängt, hat es sich hinsichtlich klinischer Fragestellungen als sinnvoll erwiesen, die SKE auf die spontane Periodendauer zu beziehen (38, 107), wobei zur Frequenzkorrektur die spontane Periodendauer von der absoluten SKE subtrahiert wird (107, 59).
Sowohl für die spontane Eigenfrequenz der untersuchten Herzen als auch hinsichtlich der korrigierten SKE ergaben sich in den normothermen Meßreihen I und II keine Unterschiede, womit ein spezifischer "Bypass-Effekt" auf die Sinusknotenautomatie ausgeschlossen werden kann.
Unter Hypothermiebedingungen bis 30^{o}C wurde eine annähernd lineare Abnahme der Herfrequenz registriert; die korrigierten SKE verlängerten sich in entsprechender Weise. Der Grad dieser Prolongation kann für die korrigierte SKE mit einem Q_{10} von etwa 2,6 quantifiziert werden. Diese vergleichsweise starke Temperaturabhängigkeit der Sinusknotenautomatie ist ein bereits häufiger registriertes Phänomen (14, 21, 36, 62, 149). Es muß im wesentlichen durch eine erhebliche Verlangsamung der "spontanen" diastolischen Depolarisation erklärt werden; die Phase der Repolarisation wird vergleichsweise weniger beeinflußt (14, 62). Die Alteration der diastolischen Depolarisation kann nur zum Teil durch Änderungen der Membranpermeabilitäten für Kalium und Natrium erklärt werden, die hohen Q_{10}-Werte lassen kompliziertere Auswirkungen auf die Membraneigenschaften vermuten (62).

Eine "echte" Schädigung des Schrittmachergewebes durch die Kälte im Sinne einer Sinusknotendysfunktion kann jedoch nicht angenommen werden. Zum einen wurde auch in den Hypothermiemeßreihen III und IV nach Beendigung der hochfrequenten Vorhofstimulation regelmäßig innerhalb der ersten 10 Eigenaktionen die Ausgangszykluslänge des Sinusknotens erreicht. Zum anderen waren die unter Hypothermieeinfluß nachzuweisenden Befundänderungen durch Wiedererwärmung weitestgehend reversibel.

c) Atrioventrikuläre Oberleitung

Normalerweise ist es zur exakten Analyse der atrioventrikulären Oberleitungsverhältnisse angezeigt, ein Vorhof-, His-Bündel- und ein Ventrikelelektrogramm aufzuzeichnen, um neben der Gesamt-Oberleitungszeit auch die AH^{+}- und HV^{++}-Intervalle messen zu können (133). Aus technischen Gründen und methodischen Vorbehalten wurden jedoch in der vorliegenden Versuchsreihe keine His-Bündel-Ableitungen vorgenommen. Unter den gewählten Versuchsbedingungen wurde das Intervall zwischen Vorhofelektrogramm bzw. Vorhofstimulus und dem rechtsventrikulären Referenzsignal als atrioventrikuläre Oberleitungszeit gewertet.
In den Darstellungen aus 2 Einzelexperimenten (Abb. 38, 39) verdeutlicht sich zunächst grundätzlich sowohl die Stimulationsfrequenzabhängigkeit als auch die Temperaturabhängigkeit der atrioventrikulären Überleitungsintervalle, wobei wiederum zwischen den normothermen Messung mit und ohne Bypassperfusion keine Unterschiede zu bestehen scheinen. Darüberhinaus dokumentieren sich auch hier die bereits an anderer Stelle beschriebenen Temperaturauswirkungen auf die Spontanfrequenz des Herzens.
Unabhängig davon muß auf 2 in den beiden Abbildungen in unterschiedlicher Deutlichkeit repräsentierte Phänomene hingewiesen werden. Zum einen fällt ein mehr oder weniger starker Zeitsprung beim Übergang von der Eigenfrequenz auf Elektrostimulation auf. Zum anderen können in nahezu allen Kurvendarstellungen deutlich 2 Anteile unterschiedlicher Steilheit ausgemacht werden, wobei sich der Übergang vom

$^{+}$ Atrium-His $^{++}$ His-Ventrikel

flachen zum steilen Kurventeil mit fallenden Temperaturen in niederfrequentere Bereiche verschiebt.
Prinzipiell gleichartige Beobachtungen hinsichtlich eines Zeitspungs in der atrioventrikulären Oberleitungszeit mit Beginn der atrialen Stimulation, allerdings aus endokardialer Position, wurden schon an anderer Stelle publiziert (132). Im Sinne eines Erklärungsversuchs dieses Phänomens muß angenommen werden, daß zum einen die Leitungszeit zwischen Stimulationselektrode und Vorhofmyokard einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt als die normale sinu-atriale Leitung unter Sinusrhythmus. Des weiteren gibt es Hinweise, daß sich die normale Erregungsausbreitung zwischen Sinus- und AV-Knoten auf "spezifischen" internodalen Bahnen mit erhöhter Geschwindigkeit vollzieht (63, 64, 68, 70, 161) als dies auf rein myogenem Wege zu erwarten wäre. Es ist fraglich, ob ein außerhalb des Sinusknotens applizierter Reiz direkten Anschluß zu diesen Bahnen findet. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß ein atypisch lokalisierter Stimulus durch ungünstigere Leitungsmodalitäten längere Zeit bis zum Erreichen des AV-Knotens benötigt als wenn er sich vom Sinusknoten her ausbreitet (Antoni, persönliche Mitteilung 1980). Und letztlich muß angenommen werden, daß ein Reiz, der nicht über die typischen Bahnen das AV-Knotengewebe erreicht, lediglich zu inkompletten Depolarisationen des AV-Knotens Anlaß geben kann, was zu einer Verlangsamung der intranodalen Leitung führt (84).
Hinsichtlich der Elektrophysiologie des AV-Knotens ist weiterhin bekannt, daß es in umschriebenen Grenzen mit zunehmender Vorhoffrequenz zunächst zu einer Verkürzung, bei weiter steigender Frequenz jedoch zu einer Verlängerung der funktionellen und effektiven Refraktärzeit kommt (17, 170), was letztlich zu einer Wenckebach-Periodik und auch höhergradigen AV-Blockierungen führen kann. Trifft ein Reiz ein Herzmuskelgewebe während seiner relativen Refraktärzeit, so löst er je nach der Erregbarkeit der Struktur zumeist kleine, kurze und langsam fortgeleitete Aktionspotentiale aus (151). Aus der Tatsache, daß es oberhalb bestimmter Vorhofstimulationsfrequenzen zu einer deutlich stärkeren Zunahme der AV-Überleitungszeit kommt, darf nach diesen Ausführungen geschlossen werden, daß der Übergang von der schnelleren Leitung (flacher Kurvenverlauf) in die langsamere Leitung (steiler Kurvenver-

lauf) möglicherweise den Beginn der relativen Refraktärzeit des AV-Knotengewebes anzeigt (Antoni, persönliche Mitteilung 1980). Der Umstand, daß sich der Beginn der relativen Refraktärzeit mit fallender Myokardtemperatur in niederfrequentere Bereiche verschiebt, also die Refraktärzeit unter Hypothermiebedingungen verlängert ist, würde dieser Hypothese nicht widersprechen.

d) Effektive Refraktärzeiten (ERP)

Mit den synonymen Begriffen der Refraktärperiode, der Refraktärphase oderdes refraktären Stadiums wird allgemein die Tatsache beschrieben, daß die Ansprechbarkeit erregbarer Gewebe auf äußere oder innere Reize während bestimmter Phasen ihres Erregungsablaufes aufgehoben oder vermindert ist (5). Mit dem Begriff der ERP bezeichnet man den Zeitraum des Erregungszyklus, während dessen keine f o r t g e l e i t e t e Erregung ausgelöst werden kann (26). Sie dauert naturgemäß etwas länger als die absolute Refraktärperiode, die jede Art von Erregung, also auch eine lokale Antwort, ausschließt.
Die Dauer der Refraktärperiode hängt in ganz wesentlichem Umfang sowohl vom Verlauf der Repolarisation als auch von der Aufstrichsgeschwindigkeit des Aktionspotentials ab (5), was bedeutet, daß eine direkt proportionale Beziehung zwischen Refraktärzeit und Dauer der Einzelkomponenten des Aktionspotentials besteht. Aus diesen Grundlagen kann auf theoretischem Weg das zu erwartende Verhalten der Refraktärzeiten unter verschiedenen Basisfrequenzen und unterschiedlichen Temperaturen abgeschätzt werden. Sowohl Myokardtemperatur als auch Stimulationsfrequenz nehmen unmittelbar Einfluß auf die Aktionspotentialdauer, so daß sowohl bei abnehmender Stimulationsfrequenz (22) als auch bei fallenden Temperaturen Verlängerungen der Refraktärzeiten zu erwarten sind. Hinsichtlich des Temperatureinflusses sind offensichtlich die absoluten Refraktärzeiten stärker betroffen als die relativen Refraktärzeiten (117), was durch die unterschiedlichen Temperatureffekte auf Plateauphase und terminale Phase der Repolarisation erklärt werden kann (62). Werden gleichzeitig Temperatur und Stimulationsfrequenz gesenkt,

so wirken 2 Faktoren im Sinne einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer, insbesondere der Repolarisation, was in Kombination einen verstärkten Effekt auf die ERP wahrscheinlich macht.
Diese theoretisch postulierten Befunde werden durch die vorliegende Untersuchung bestärigt und in den Abbildungen 40 und 41 dokumentiert. Zwischen den normothermen Meßdaten mit und ohne Herz-Lungen-Maschinen-Perfusion ergeben sich wiederum keine Unterschiede, was bypassspezifische Veränderungen ausschließt. Unter Hypothermiebedingungen finden sich signifikante Verlängerungen der ERP, wobei der eventuelle stärkere kombinierte Effekt von Temperatur und Stimulationsfrequenz durch entsprechend steilere Kurvenverläufe zum Ausdruck kommt. Die Temperaturabhängigkeit ist annähernd linear, und der orientierungsweise errechnete Q_{10} liegt bei 1,42, was in etwa den Mitteilungen von Brooks (1955)(14) entspricht.
Bei Wiedererwärmung des Myokards sind die ERP-Alterationen reversibel.

e) Erregbarkeit (Reizzeit-Stromstärke-Diagramme)

Das Reizzeit-Stromstärke-Verhalten kann als Maß für die Erregbarkeit des untersuchten Gewebes angesehen werden. Unreflektiert betrachtet waren auch in diesen Meßreihen Temperaturabhängigkeiten der jeweiligen Reizschwellen erwartet worden, zumal Zotti und Mitarbeiter (1965)(171) Befunde mitgeteilt hatten, nach denen die myokardiale Erregbarkeit in Temperaturbereichen, in denen normalerweise Kammerflimmern auftreten kann, erhöht sei. Prinzipiell erscheint es jedoch als höchst problematisch, diese beiden Phänomene, Flimmern und Erregbarkeit, in einen direkten Zusammenhang zu bringen, denn Flimmern ist nicht Ausdruck einer erhöhten myokardialen Erregbarkeit sondern einer totalen Desynchronisation elektrophysiologischer Reaktionsabläufe (Antoni, persönliche Mitteilung 1980). Darüberhinaus ist bekannt, daß hypotherme Myokardtemperaturen allein keineswegs eine höhere fibrillatorische Potenz induzieren (62).
In den vorliegenden Experimenten konnte dokumentiert werden, daß hinsichtlich des Reizzeit-Stromstärke-Verhaltens nicht nur innerhalb der

normothermen Meßreihen sondern auch unter Hypothermiebedingungen bis 30°C keine signifikanten Variationen der Reizschwellen bestehen. Prinzipiell gleichartige Beobachtungen wurden von Brooks (14) und Pinkston (117) mitgeteilt. Ähnliche Befunde (nicht publiziert) wurden außerdem am Physiologischen Institut der Universität Freiburg (W-Germany) am Meerschweinchenherzen erhoben (Antoni, persönliche Mitteilung 1980). Möglicherweise kann dieses Verhalten damit erklärt werden, daß in einem Temperaturbereich zwischen 40°C und 25°C keine oder nur unwesentliche Veränderungen in der Höhe des transmembranösen Ruhepotentials auftreten (14). Trautwein (1953)(149) fand an isolierten Purkinjefasern von Hundeherzen zwischen 40°C und 25°C Q_{10}-Werte von 1 sowohl für die transmembranösen Ruhe- als auch Aktionspotentiale, was ebenfalls in den beschriebenen Sachverhalt passen würde. Bei tieferen Temperaturen nehmen die Ruhepotentiale durch starken intrazellulären Kaliumverlust deutlich ab (21).
Folgerichtig kann aus den erörterten Daten abgeleitet werden, daß bei zwischen 40°C und 25°C konstanten Ruhepotentialen auch die Schwellenpotentiale gleichbleiben, was wiederum impliziert, daß bei elektrischer Reizung unter diesen Bedingungen auch mit gleichbleibenden Schwellenreizen gerechnet werden kann.

II. Meßgenauigkeit des epikardialen Mapping

Als wesentliches Maß für die klinische Bedeutung des epikardialen Mapping ist die Meßgenauigkeit der Methode anzusehen, d.h. mit welchem Zuverlässigkeitsgrad unter klinischen Bedingungen die durch das kartographische Schema (Abb. 5) definierten Ableitpunkte am Herzen wiedergefunden werden. In der Korrelations- und Regressionsanalyse sämtlicher sich entsprechender epikardialer Aktivierungszeiten aus zwei unmittelbar nacheinander durchgeführten Untersuchungen bei gleichen elektrophysiologischen Bedingungen dokumentiert sich ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Stichprobengruppen ohne signifikante Unterschiede in den mittleren Aktivierungszeiten aus erster und zweiter Messung. Die Korrelationskoeffizienten reflektieren zudem die Stärke des linearen stochastischen Zusammenhanges. Aus diesen Befunden ist zu entnehmen,

daß beim epikardialen Mapping hinsichtlich der topographischen Identifizierbarkeit der unterschiedlichen, kartographisch definierten Ableitpunkte bei wiederholten Messungen kein systematischer Fehler zu erwarten ist. Andererseits finden sich Schwankungen in der Güte der Beschreibung dieser Zusammenhänge durch eine Regressionsgerade, betrachtet man die Korrelationskoeffizienten aus beiden Messungen isoliert für unterschiedliche Herzoberflächenareale. Dabei zeigt sich über der Vorderwand des rechten Ventrikels ($\bar{r}$ = 0,8) die geringste Streuung um die Gerade; dem gegenüber dokumentieren mittlere Korrelationskoeffizienten von 0,7, 0,72 und 0,69 eine weniger präzise Reproduzierbarkeit der epikardialen Ableitpunkte im Bereich von Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels sowie der rechtsventrikulären Hinterwand. Eine naheliegende Erklärung für dieses Phänomen ergibt sich daraus, daß die Mappinguntersuchung im Bereich der Vorderwand des rechten Ventrikels immer unter direkter Sicht am in situ befindlichen Herzen erfolgen kann. Zur Untersuchung des linken Ventrikels und der rechtsventrikulären Hinterwand hingegen muß das Herz partiell oder vollständig luxiert werden, was zumeist wegen der dadurch behinderten diastolischen Füllung und konsekutivem Blutdruckabfall nur sehr kurzfristig toleriert wird. Die Exposition dieser Oberflächenareale gestaltet sich somit immer schwierig, die Positionierung der Mappingelektrode muß häufig ohne direkte visuelle Kontrolle vorgenommen werden, was als Erklärung für die verminderte Treffsicherheit angesehen werden kann.
Im Gegensatz dazu finden sich unter tierexperimentellen Bedingungen gute Reproduzierbarkeiten der Ableitpositionen für sämtliche Oberflächenbezirke des Herzens (Guiraudon, persönliche Mitteilung 1978), was auch orientierend erhobenen eigenen Befunden entspricht. Dies ist im wesentlichen damit zu erklären, daß am Hund als Versuchstier, anders als beim herzkranken Patienten mit zumeist hypertrophiertem Myokard, das Herz in der Regel ohne negative hämodynamische Auswirkungen luxiert werden kann, was eine übersichtliche Darstellung aller zu untersuchenden Areale gestattet.

ZUSAMMENFASSUNG

Intraoperative elektrophysiologische Untersuchungen, insbesondere das epikardiale und endokardiale Mapping, gewinnen eine zunehmende klinische Bedeutung im Zusammenhang mit der chirurgischen Behandlung verschiedener Formen tachykarder Rhythmusstörungen. Darüberhinaus ermöglichen Mappingstudien eine intraoperative Identifikation des His'schen Bündels und proximaler Anteile der AV-Schenkel, was bei der Korrektur komplexer angeborener Herzfehlbildungen hinsichtlich einer Vermeidung iatrogener AV-Blockierungen hilfreich sein kann. Beim endokardialen Mapping werden in der Regel umschriebene Areale der Herzinnenräume durch Ableitung lokaler Elektrogramme untersucht; das epikardiale Mapping erfolgt durch systematisches Abtasten von 75, durch ein kartographisches Koordinatensystem definierte Ableitpositionen. Beide Varianten der Methode werden in der klinischen Routine sowohl am nicht artifiziell unterstützten Herzen als auch unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt.
Die Ziele der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie sind darin zu sehen, einmal die Zuverlässigkeit des epikardialen Mapping, d.h. die Meßgenauigkeit der, orientiert an genanntem kartographischen Koordinatensystem gefundenen lokalen Aktivierungszeiten zu quantifizieren, anders gesagt, die morphologische Reproduzierbarkeit definierter Ableitpunkte zu überprüfen. Zum anderen war beabsichtigt, eine Reihe für das intraoperative Mapping wichtiger elektrophysiologischer Parameter, insbesondere die lokalen epikardialen Aktivierungszeiten, hinsichtlich ihrer Variabilität unter normothermen und hypothermen Bedingungen des totalen kardiopulmonalen Bypass zu untersuchen.
Zu diesem Zweck wurden in insgesamt 19 Tierexperimenten im totalen kardiopulmonalen Bypass in Normothermie, bei 33°C und bei 30°C Herztemperatur ventrikuläre epikardiale Erregungsausbreitung bei Vorhof- und Kammerstimulation, Sinusknotenfunktion, atrioventrikuläres Überleitungsverhalten sowie Refraktärverhalten und Erregbarkeit im Bereich beider Ventrikel untersucht, wobei eine Meßreihe in Normothermie ohne extrakorporale Zirkulation als Referenzserie herangezogen wurde.

Des weiteren wurden während herzchirurgischer E griffe bei 20 Patienten unter konstanter Vorhofstimulation in direkter Aufeinanderfolge die ventrikulären epikardialen Aktivierungssequenzen, orientiert an besagtem kartographischen Schema, zweifach gemessen und die lokalen Aktivierungszeiten aus Erst- und Zweitmessung miteinander verglichen.
Bei der Bewertung sämtlicher unter normothermem kardiopulmonalem Bypass gemessenen elektrophysiologischen Parameter konnten im Vergleich zu der Referenzserie (normotherm, ohne HLM-Perfusion) keine signifikanten Änderungen dokumentiert werden. Dies bedeutet, daß die extrakorporale Zirkulation für sich allein keine Alterationen elektrophysiologischer Meßgrößen des Herzens induziert. Damit ist hinsichtlich der klinischen Anwendung des intraoperativen Mapping die Aussage gestattet, daß am gleichen Patienten unter normothermen Bypassbedingungen erhobene elektrophysiologische Befunde unmittelbar mit den Daten zu vergleichen sind, welche ohne Herz-Lungen-Maschinen-Perfusion gemessen wurden.
Bei künstlich über den Wärmeaustauscher des Oxygenators induzierter Hypothermie des Myokard ergaben sich erwartungsgemäß, mit Ausnahme der Reizschwellen, signifikante Veränderungen der Meßdaten im Sinne einer Verlangsamung der Erregungsausbreitungszeiten und Verzögerungen der Gesamtaktivierung des Herzens, der atrioventrikulären Überleitung und der Refraktärzeiten sowie einer Suppression der Sinusknotenautomatie. Dabei konnte generell eine weitestgehend lineare Abhängigkeit zwischen Myokardtemperatur und den elektrophysiologischen Parametern aufgezeigt werden, wobei allerdings eine teilweise unterschiedliche Temperatursensitivität der einzelnen Meßgrößen deutlich wurde. Stärkste Temperaturabhängigkeiten konnten mit einem Q_{10} von etwa 2,6 für die Sinusknotenautomatie nachgewiesen werden; die ventrikulären Reizschwellen blieben bis zu einer Myokardtemperatur von $30^{o}C$ unbeeinflußt.
Insgesamt kann auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie erwartet werden, daß intraoperative Mappinguntersuchungen auch unter mäßiger Hypothermie des Herzens durchgeführt werden können,da die temperaturbedingten Variationen elektrophysiologischer Meßdaten bis zu

einer Abkühlung auf 30°C relativ exakt kalkulierbar sind; bei Temperaturen unter 30°C ist bekannt, daß es zu mehr oder weniger asynchronen Reaktionen kommen kann, was einer quantitativen Bewertung der Meßgrößen entgegensteht.

Den Befunden zur Quantifizierung der Meßgenauigkeit des epikardialen Mapping unter klinischen Bedingungen war zu entnehmen, daß hinsichtlich der topographischen Identifizierbarkeit der unterschiedlichen kartographisch definierten Ableitpunkte bei wiederholten Messungen keine systematischen Abweichungen zu erwarten sind. Der mittlere Korrelationskoeffizient zwischen Erst- und Zweitmessung, bezogen auf die gesamte epikardiale Oberfläche, betrug 0,75 $\pm$ 0,015; aufgeschlüsselt für die einzelnen Oberflächenareale fand sich eine signifikant höhere Korrelation zwischen den Aktivierungszeiten der Vorderwand des rechten Ventrikels ($\bar{r}$ = 0,8 $\pm$ 0,02) als dies für den linken Ventrikel und die Hinterwand des rechten Ventrikels berechnet wurde ($\bar{r}$ = 0,71 $\pm$ 0,02; 0,69 $\pm$ 0,035).
Insgesamt erscheinen diese Größenordnungen von Meßgenauigkeit als ausreichend für eine zuverlässige Anwendung des epikardialen Mapping im Rahmen der diskutierten klinischen Indikationen.-

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abendroth RR, Ostermeyer J, Breithardt G, Seipel L, Bircks W
Reproducibility of local activation times during intraoperative mapping
Circulation 62, 75, 1980

2. Amer NS, Stuckey JH, Hoffman BF, Cappelletti RR, Domingo RT
Activation of the interventricular septum studied during cardiopulmonary bypass
Amer Heart J 59, 224, 1960

3. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L
Ventricular preexcitation
Europ J Cardiol 3/1, 27, 1975

4. Anrep GV, Häusler H
The coronary circulation
J Physiol 67, 299, 1929

5. Antoni H
Über den elektrophysilogischen Mechanismus der Refraktärperiode des Myokards und ihre Beeinflussung durch Antiarrhythmika
in: Dengler HJ, Ed., Die therapeutische Anwendung beta-sympathikolytischer Stoffe
FK Schattauer Verlag, Stuttgard - New York 1972

6. Antoni H
Zur Pathogenese von Herzrhythmusstörungen in der Intensivmedizin
Intensivmedizin 14 (Suppl. II), 1, 1977

7. Archie JP, Kirklin JW
Myocardial blood flow and cardiac surgery
in: Kirklin JW, Ed., Advances in Cardiovascular Surgery
Grune & Stratton, New York - London 1973

8. Becker AE, Anderson RH, Durrer D, Wellens HJJ
The anatomical substrates of the Wolff-Parkinson-White syndrome
Circulation 57, 870, 1978

9. Berne RM
Myocardial function in severe hypothermia
Circulation Res 2, 90, 1954

10. Berne RM
The effect of immersion hypothermia on coronary blood flow
Circulation Res 2, 236, 1954

11. Boineau JP, Moore EN
Evidence for propagation of activation across an accessory atrioventricular connection in types A and B preexcitation
Circulation 41, 375, 1970

12. Boineau JP, Moore EN, Sealy WC, Kasell J
Epicardial mapping in Wolff-Parkinson-White syndrome
Arch Intern Med 135, 422, 1975

13. Breithardt G, Seipel L
Funktionsanalyse des Sinusknotens
in: Seipel L, Ed., His-Bündel-Elektrographie und intrakardiale Stimulation
G Thieme Verlag, Stuttgart 1978

14. Brooks CMcC, Hoffman BF, Suckling EE, Orias O
Excitability of the heart
Grune & Stratton, New York - London 1955

15. Brooks CMcC
Hypothermia and the physiology of cardiac excitability
in: Dripps RD, Ed., The Physiology of Induced Hypothermia
National Academy of Sciences, Washington DC 1956

16. Burchell HB, Frye RL, Anderson MW, McGoon DC
Atrioventricular and ventriculoatrial excitation in Wolff-Parkinson-White syndrome (Type B)
Circulation 36, 663, 1967

17. Cagin NA, Kunstadt D, Wolfish P, Levitt B
The influence of heart rate on the refractory period of the atrium and AV conducting system
Amer Heart J 85, 358, 1973

18. Camm J, Rees G
Is the surgical solution to the treatment of tachycardias justified?
Thorax 34, 434, 1979

19. Chung EK
Wolff-Parkinson-White syndrome - Current views
Amer J Med 62, 252, 1977

20. Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC, Boineau JP, Wagner GS, Wallace AG
Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome
Circulation 38, 1018, 1968

21. Coraboeuf E, Weidmann S
Temperature effects on the electrical activity of Purkinje fibers
Helv Physiol Acta 12, 32, 1954

22. Denes P, Wu D, Dhingra R, Pietras RJ, Rosen KM
The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man
Circulation 49, 32, 1974

23. Dick M, Krongrad E, Antar RE, Ross S, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF
Intraoperative recording of the His bundle in man
Circulation 53, 224, 1976

24. Dick M, Norwood WI, Chipman C, Castaneda AR
Intraoperative recording of specialized AV conduction tissue electrograms in 47 patients
Circulation 59, 150, 1979

25. Dreifus LS, Nichols H, Morse D, Watanabe Y, Truex R
Control of recurrent tachycardia of WPW syndrome by surgical ligature of the AV bundle
Circulation 38, 1030, 1968

26. Drury AN
The effective refractory reiod, full recovery time and premature response interval of ventricular muscle in the intact unaesthetized cat and rabbit
Quart J exp Physiol 26, 181, 1936/37

27. Durrer D, Roos J
Epicardial excitation of the ventricles in a patient with WPW syndrome type B
Circulation 35, 15, 1967

28. Durrer D, Schoo L, Schuilenburg RM, Wellens HJJ
The role of premature beats in the initiation and the termination of supraventricular tachycardia in the WPW syndrome
Circulation 36, 644, 1967

29. Durrer D
Electrical aspects of human cardiac activity
Cardiovasc Res 2, 1, 1968

30. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Meijler FL, Roos JP
Excitation of the human heart
in: Mannung GW, Ed., Electrical Activity of the Heart
CC Thomas Publishers, Springfield, Ill. 1969

31. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC
Total excitation of the isolated human heart
Circulation 41, 899, 1970

32. Durrer D, Schuilenburg RM, Wellens HJJ
Pre-excitation revisted
Amer J Cardiol 25, 690, 1970

33. Durrer D, Wellens HJJ
The Wolff-Parkinson-White syndrome anno 1973
Europ J Cardiol 1/4, 347, 1974

34. Durrer D
Medical and surgical treatment of the Wolff-Parkinson-White syndrome
Annual Rev Med 27, 63, 1976

35. von der Emde J, Hacker R, Weniger J
Zur Therapie des Herzwandaneurysmas
Klinikarzt 6, 170, 1974

36. Eyster JA, Meek WJ
The origin and conduction of the heart beat
Physiol Rev 1,1, 1921

37. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Westcott RN, Suarez E, Lozada J
Ventrocular aneurysm: Clinical experience
Ann Thorac Surg 6, 227, 1968

38. Ferrer MI
The sick sinus syndrome
Circulation 47, 635, 1973

39. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Coutte R, Dragodanne C
Epicardial mapping and surgical treatment in six cases of resistant ventricular tachycardia not related to coronary artery disease
in: Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, Ed., The Conduction System of the Heart
HE Stenfert Kroese BV, Leiden 1976

40. Fozzard HA
Impulse propagation
in: Manning CW, Ahuja SP, Ed., Electrical Activity of the Heart
CC Thomas Publisher, Springfield, Ill. 1969

41. Gadboys HL, Litwark RS
Experimental and clinical aspects of surgical heart block
Progr Cardiovasc Dis 6, 566, 1964

42. Gallagher JJ, Gilbert M, Svenson RH, Sealy WC, Kasell J, Wallace AG
Wolff-Parkinson-White syndrome: The problem, evaluation and surgical treatment
Circulation 51, 767, 1975

43. Gallagher JJ, Olgham HN, Wallace AG, Peter, RH, Kasell J
Ventricular aneurysm with ventricular tachycardia
Amer J Cardiol 35, 696, 1975

44. Gallagher JJ, Sealy WC, Kasell J, Wallace AG
Multiple accessory pathways in patients with the preexcitation sysndrome
Circulation 54, 571, 1976

45. Gallagher JJ, Wallace AG, Sealy WC
Surgery in the Wolff-Parkinson-White syndrome
J Electrocardiol 9, 293, 1976

46. Gallagher JJ, Svenson RH, Sealy WC, Wallace AG
The Wolff-Parkinson-White syndrome and the preexcitation dysrhythmias
Med Clin North Amercia 60, 101, 1976

47. Gallagher JJ, Sealy WC, Anderson RW, Kasell J, Millar R, Campbell RWF et al.
Cryosurgical ablation of accessory atrioventricular connections
Circulation 55, 471, 1977

48. Gallagher JJ, Anderson RW, Kasell J, Rice JR, Pritchett ELC, Gault JH et al.
Cryoablation of drug-resistant ventricular tachycardia in a patient with a variant of scleroderma
Circulation 57, 190, 1978

49. Gallagher JJ, Kasell J, Sealy WC, Pritchett ELC, Wallace AG
Epicardial mapping in the WPW syndrome
Circulation 57, 854, 1978

50. Gallagher JJ, Cox JL
Status of surgery for ventricular arrhythmias
Circulation 60, 1440, 1979

51. Gaskell WH
On the innervation of the heart with special reference to heart tortoise
J Physiol 4, 43, 1884

52. Gerbode F, Kerth WJ, Keen G, Ogata T, Popper RW, Osborne JJ
Surgical heart block
Arch Surg 86, 32, 1963

53. Goor DA, Lillehei CW
Congenital malformations of the heart
Grune & Stratton, New York - San Francisco - London 1975

54. Grosse-Brockhoff F
Rhythmusstörungen im Gefolge von Herzkatheterisierung und Herzoperationen und ihre Behandlung
Verh Dtsch Ges Inn Med 65, 528, 1959

55. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, Vignes R, Mattei MF et al.
La ventriculotomie circulaire D'exclusion
Arch Mal Coeur 71, 1256, 1978

56. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Baehrel B, Bors V, Etievent P et al.
Encircling endocardial ventriculotomy: a new surgical management of evntricular tachycardia related to myocardial infarction
in: Excerpta Medica International Congress Series No. 458, Amsterdam-Oxfort 1978

57. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Escande G, Etievent P, Cabrol C
Encircling endocardial ventriculotomy
Ann Thorac Surg 26, 438, 1978

58. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Pavie A, Grosgogeat Y, Cabrol C
Is the reentry concept a guide to the surgical treatment of chronic ventricular tachycardia
in: Bircks W, Loogen F, Schulte HD, Seipel L, Ed., Medical and surgical treatment of tachyarrhythmias; Springer Verlag 1980

59. Gupta PK, Lichtenstein E, Badni E
Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome
Amer J Cardiol 34, 265, 1974

60. Harrison DC, Buda AJ, Stinson EB
Surgery for ventricular arrhythmias
in: Sandoe E et al., Ed., Managemet of Ventricular Tachycardias
Excerpta Med., Amsterdam-Oxfort 1978

61. Hill JD, Gerbode F
Prolonged extracorporal circulation
in: Sabiston DC, Spencer FC, Ed., Gibbon's Surgery of the Chest
Saunders Comp. 1976

62. Hoffman BF
Temperature effects on cardiac transmembrane potèntials
in: Dripps RD, Ed., The Physiology of Induced Hypothermia
National Acad of Sciences, Washington DC 1956

63. Hoffman BF
Fine structure of internodal pathways
Amer J Cardiol 44, 385, 1979

64. Holsinger JW, Wallace AG, Sealy WC
The identification and surgical significance of the atrial internodal conduction tracts
Ann Surg 167, 447, 1968

65. Horowitz LN, Josephson ME, Harken AH
Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia
Circulation 61, 1227, 1980

66. Ideker RE, Smith WM, Wallace AG, Kasell J, Harrison LA, Klein GJ et al.
A computerized method for the rapid display of evntricular activation during the intraoperative study of arrhythmias
Circulation 59, 449, 1979

67. Iwa T
Surgery for supraventricular tachycardias
Japanese Circ J 42, 287, 1978

68. James TN
The connecting pathways between the sinus node and AV node and between the right and left atrium in the human heart
Amer Heart J 66, 498, 1963

69. James TN
The Wolff-Parkinson-White syndrome: Evolving concepts of its pathogenesis
Progr Cardiovasc Dis 13, 159, 1970

70. Janse MJ, Anderson RH
Specialized internodal atrial pathways - fact or fiction?
Europ J Cardiol 2, 117, 1974

71. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA
Recurrant sustained ventricular tachycardia. 1) Mechnisms
Circulation 57, 431, 1978

72. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spear JF, Kastor JA, Moore EN
Recurrant sustained ventricular tachycardia. 2) Endocardial mapping
Circulation 57, 440, 1978

73. Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A
Continuous local electrical activity
Circulation 57, 659, 1978

74. Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN
Endocardial excision: A new surgical technique for the treatment of recurrant ventricular tachycardia
Circulation 60, 1430, 1979

75. Josephson ME, Seides SS
Clinical cardial electrophysiology
Lea & Febiger, Philadelphia 1979

76. Kaiser GA, Waldo AL, Harris PD, Bowman FO, Hoffman BF, Malm JR
New method th delineate myocardial damage at surgery
Circulation 39/40 (Suppl. I), 83, 1969

77. Kaiser GA, Waldo AL, Beach PM, Bowman FO, Hoffman BF, Malm JR
Specialized cardiac conduction system
Arch Surg 101, 673, 1970

78. Kaiser GA, Waldo AL, Bowman FO, Hoffman BF, Malm JR
The use of ventricular electrograms in operation for coronary artery disease and its complications
Ann Thorac Surg 10, 153, 1970

79. Karp RB
Surgical treatment of complications of ischemic heart disease
in: Kirklin JW, Ed., Edvances in Cardiovascular Surgery,
Grune & Stratton, New York - London 1973

80. Kastor JA, Spear JF, Moore EN
Localization of ventricular irritability by epicardial mapping
Circulation 45, 952, 1972

81. Kirklin JW, Lell WA, Baxley JG, Appelbaum A
Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery
in: Sabiston DC, Spencer FC, Ed., Gibbon's Surgery of the Chest,
Saunders Comp. 1976

82. Klein GJ, Ideker RE, Smith WM, Harrison LA, Kasell J, Wallace AG, Gallagher JJ
Epicardial mapping of the onset of ventricular tachycardia initiated by programmed stimulation in the canine heart with chronic infarction
Circulation 60, 1375, 1979

83. Klein H, Bethge KP, Frank G, Borst HG, Lichtlen PR
Das Verhalten ventrikulärer Arrhythmien nach Aneurysmektomie
Z Kardiol 68, 10, 1979

84. Konishi T, Matsuyama E
Effect of changes in inputs to atrioventricular node on AV conduction
Japanese Circ J 40, 1392, 1976

85. Krongrad E, Malm JR, Bowman FO, Hoffman BF, Kaiser GA, Waldo AL
Electrophysiological delineation of the specialized AV conduction system in patients with congenital heart disease; I) Delineation of the His bundle proximal to the membranous septum
J Thorac Cardiovasc Surg 67, 875, 1974

86. Krongrad E, Malm JR, Bowman FO, Hoffman BF, Waldo AL
Electrophysiological delineation of the specialized AV conduction system in patients with congenital heart disease; II) Delineation of the distal His bundle and the right bundle branch
Circulation 34, 1232, 1974

87. Kulbertus HE, Coyne JJ, Hallidie-Smith KA
Conduction disturbances before and after surgical closure of VSDs
Amer Heart J 77, 123, 1969

88. Kupersmith J, Krongrad E, Bowman FO, Malm JR, Waldo AL
Pacing the human cardiac conduction system during open heart surgery
Circulation 50, 499, 1974

89. Kupersmith J, Krongrad E, Gersony W, Bowman FO
Electrophysiological identification of the specialized conduction system in corrected transposition of the great arteries
Circulation 50, 795, 1976

91. Lev M, Sodi-Pallares D, Friedland C
A histopathologic study of the atrioventricular communications in a case of WPW with incomplete left bundle branch block
Amer Heart J 66, 399, 1963

92. Lev M, Leffler WB, Langendorf R, Pick A
Anatomic findings in a case of ventricular preexcitation (WPW) terminating in complete AV block
Circulation 34, 422, 1966

93. Lev M
Anatomic considerations of anomalous AV pathways
in: Dreifus/Likoff, Mechanisms and therapy of cardiac arrhythmias
Grunde & Stratton Inc. 1973

94. Lillehei CW, Sellers RD, Bonnabeau RC, Elliot RS
Chronic postsurgical heart block
J Thorac Cardiovasc Surg 46, 436, 1963

95. Lincoln C, Butler P, Logan-Sinclair R, Anderson RH
A cardiac conduction monitor and probe for intraoperative identification of conduction tissue
Brit Heart J 42, 339, 1979

96. Lüderitz B, Steinbeck G
Rhythmusstörungen beim WPW-Syndrom
Münch med Wschr 118, 377, 1976

97. Lüderitz B
Elektrische Stimulation des Herzens
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1980

98. Lullies H
Der periphere Nerv
in: Keidel WD, Ed., Physiologie
G Thieme Verlag, Stuttgart 1967

99. Malm JR, Krongrad E, Waldo AL, Reemtsma K, Hoffman BF
Current methodology in total correction of congenital cardiac malformations
Adv Cardiol 11, 67, 1974

100. Maloney JD, Ritter DG, McGoon DC, Danielson GK
Identification of the conduction system in corrected transposition and common ventricle at operation
Mayo Clin Proc 50,387,1975

101. Mandel WJ, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS
Evaluation of sinu-atrial node function in man by overdrive suppression
Circulation 44, 59, 1971

102. McGoon DC, Ongley PA, Kirklin JW
Surgically induced heart block
Ann NY Acad Sci 111, 830, 1964

103. Moore EN, Spear JF, Boineau JP
Recent electrophysiologic studies on the WPW syndrome
New Engl J Med 289, 956, 1973

104. Mullen DC, Posey L, Gabriel R, Singh HM, Flemma RJ, Lepley D
Prognostic considerations in the management of left ventricular aneurysms
Ann Thorac Surg 23, 455, 1977

105. Mundth ED, Buckley MJ, DeSanctis RW, Daggett WM, Austen WG
Surgical treatment of ventricular irritability
J Thorac Cardiovasc Surg 66, 943, 1973

106. Myerburg RJ, Nilsson E, Zoble RG
Relationship of surface electrogram recordings to activity in the underlying specialized conducting tissue
Circulation 45, 420, 1972

107. Narula OS, Samet P, Javier RP
Significance of the sinus node recovery time
Circulation 45, 140, 1972

108. Narula OS
Wolff-Parkinson-White syndrome
Circulation 47, 872, 1973

109. Ostermeyer J
Attempt to visualize the ventricular conduction system intra vitam
Virchows Arch (A) Path Anat 361, 321, 1973

110. Ostermeyer J, Schmitz W, Hofmann W, Packschies P, Ahmadi A, Hankeln P et al.
Experimentelle intravitale Visualisation des ventrikulären Reizleitungssystems des Herzens
Basic Res Cardiol 70, 614, 1975

111. Ostermeyer J, Schmitz W, Hofmann W, Bayer P
Zur Problematik der intravitalen Darstellung spezifischer erregungsleitender Strukturen des Herzens
Z Exp Chir 9, 20, 1976

112. Ostermeyer J, Schulte HD, Seipel L
Chirurgische Prophylaxe und Therapie bedrohlicher tachykarder Herzrhythmusstörungen
Internist Welt 5, 161, 1979

113. Ostermeyer J, Körfer R, Breithardt G, Kolvenbach R, Bircks W
Intraoperative electrophysiological identification of the specialized conduction system in complex cardiac malformations
Thorac Cardiovasc Surgeon 27 (Special Issue 1), 20, 1979

114. Ostermeyer J, Breithardt G, Kolvenbach R, Körfer R, Seipel L, Schulte HD, Bircks W
Intraoperative electrophysiologic mapping during cardiac surgery
Thorac Cardiovasc Surgeon 27, 260, 1979

115. Ostermeyer J, Frenzel H, Breithardt G, Seipel L, Körfer R, Bircks W
The specialized atrioventricular conduction system in Ebstein's anomaly
Ann Meeting Scand Ass Thorac Cardiovasc Surg, Helsinki 1979

116. Penrod KE
Cardiac oxygenation during severe hypothermia in dog
Amer J Physiol 164, 79, 1951

117. Pinkston JO
Amer J Physiol 1956 (Zit. aus Brooks 1956)

118. Ricks WB, Winkle RA, Shumway NE, Harrison DC
Surgical management of life-threatening ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease
Circulation 56, 38, 1977

119. Rosen KM, Loeb HS, Sinno MZ, Rahimtoola SH
Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease
Circulation 43, 836, 1971

120. Rossi L, Thiene G, Knippel M
A case of surgically corrected Wolff-Parkinson-White syndrome
Brit Heart J 40, 581, 1978

121. Runge M
Analyse des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems durch Elektrostimulation und intrakavitäre EKG-Registrierung
Münch med Wschr 117, 1333, 1975

122. Sabiston DC
Physiology of the coronary circulation
in: Sabiston DC, Spencer FC, Ed., Gibbon's Surgery of the Chest
Saunders Comp 1976

123. Sandifort FM, Reul GJ, Dawson JT, Wukasch DC, Chiariello L, Hallman GL et al.
Resection of left ventricular aneurysm
in: Norman JC, Ed., Coronary Artery Medicine and Surgery
Appleton Century Crofts, New York 1975

124. Sasaki R, Theilen EO, January LE, Ehrenhaft JL
Cardiac arrhythmias associated with the repair of atrial and ventricular septal defects
Circulation 18, 909, 1958

125. Schatz J, Fenoglio J, Krongrad E
Electrophysiologic-histologic correlation of the cardiac specialized conduction system in two cases of single ventricle and L-TGA
Amer Heart J 96, 235, 1978

126. Schulte HD, Bircks W, Herzer JA, Neuhaus KL, Rivas-Martin R, Seipel L
Therapie lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen durch Resektion von Herzwandaneurysmen oder Divertikeln
Z Kardiol 23, (Suppl. 4), 60, 1977

127. Schulte HD, Bircks W, Ostermeyer J, Seipel L
Surgery for life-threatening ventricular tachyarrhythmias associated with ventricular aneurysm
Thorac Cardiovasc Surgeon 27, 124, 1979

128. Sealy WC, Wallace AG
Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome
J Thorac Cardiovasc Surg 68, 757, 1974

129. Sealy WC, Wallace AG, Ramming KP, Gallagher JJ, Svenson RH
An improved operation for the definitive treatment of the WPW syndrome
Ann Thorac Surg 17, 107, 1974

130. Sealy WC, Gallagher JJ, Wallace AG
The surgical treatment of WPW syndrome: Evolution of improved methods for identification and interruption of the Kent bundle
Ann Thorac Surg 22, 443, 1976

131. Sealy WC, Anderson RW, Gallagher JJ
Surgical treatment of supraventricular tachyarrhythmias
J Thorac Cardiovasc Surg 73, 511, 1977

132. Seipel L, Both A, Loogen F
Die atrioventrikuläre Erregungsleitung beim LGL-Syndrom
Z Kardiol 64, 20, 1975

133. Seipel L
His-Bündel-Elektrographie und intrakardiale Stimulation
G Thieme Verlag, Stuttgart 1978

134. Seipel L, Ostermeyer J, Abendroth RR, Bircks W, Breithardt G, Gleichmann U
Intraoperative elektrophysiologische Untersuchung bei antegradem Präexzitationssyndrom mit komplettem retrogradem Block
Z Kardiol 69, 593, 1980

135. Siegel L, Mahoney EB, Manning JA, Steward S
An audible alarm system to facilitate the intraoperative identification of cardiac conduction tissue
J Thorac Cardiovasc Surg 68, 241, 1974

136. Siegel L, Mahoney EB, Manning JA, Steward S
Conduction cardiograph - bundle of His detector
IEEE Transact Biomed Engin 22, 269, 1975

137. Spielman SR, Michelson EL, Horowitz LN, Spear JF, Moore EN
The limitations of epicardial mapping as a guide to the surgical therapy of ventricular tachycardia
Circulation 57, 666, 1978

138. Spurrell RAJ, Sowton E, Deuchar DC
Ventricular tachycardia in 4 patients evaluated by programmed electrical stimulation of heart and treated in 2 patients by surgical division of anterior radiation of left bundle branch
Brit Heart J 35, 1014, 1973

139. Spurrell RAJ, Yates AK, Thorburn CW, Sowton GE, Deuchar DC
Surgical treatment of ventricular tachycardia after epicardial mapping studies
Brit Heart J 37, 115, 1975

140. Spurrell RAJ, Krikler DM, Sowton E
Problems concerning assessment of anatomical site of accessory pathway in the WPW syndrome
Brit Heart J 37, 127, 1975

141. Steward S, Manning J, Siegel S
Identification of cardiac conduction tissue in L-TGA and Ebstein's anomaly
Ann Thorac Surg 23, 215, 1977

142. Stuckey JH, Hoffman BF, Amer NS, Cranefield PF, Cappelletti RR, Domingo RT
Localization of the bundle of His with a surface electrode during cardiotomy
Surg Forum 10, 551, 1960

143. Stuckey JH, Hoffman BF
Open heart surgery
Arch Surg 85, 224, 1962

144. Svenson RH, Gallagher JJ, Sealy WC, Wallace AG
An electrophysiologic approach to the surgical treatment of the WPW syndrome
Circulation 49, 799, 1974

145. Svenson RH, Miller HC, Gallagher JJ, Wallace AG
Electrophysiological evaluation of the WPW syndrome
Circulation 52, 552, 1975

146. Tector AJ, DeCock DG, Gabriel R, Flemma RJ, Lepley D
Aneurysmectomy and bypass grafts for postinfarction ventricular aneurysms
in: Norman JC, Ed., Coronary Artery Medicine and Surgery
Appleton Century Crofts, New York 1975

147. Tesler UF, Fernandez J, Morse DP, Lemole GM
Combined revascularization and aneurysmectomy
in: Norman JC, Ed., Coronary Artery Medicine and Surgery
Appleton Century Crofts, New York 1975

148. Titus JL, Daugherty GW, Kirklin JW, Edwards JE
Lesions after repair of VSD of the AV conduction system
Circulation 28, 82, 1963

149. Trautwein W, Gottstein U, Federschmidt K
Der Einfluß der Temperatur auf den Aktionsstrom des exzidierten Purkinje-Fadens, gemessen mit einer intrazellulären Elektrode
Pflüg Arch ges Physiol 258, 243, 1953

150. Trautwein W
Generation of the cardiac action potential
in: Manning GW, Ahuja SP, Ed., Electrical Activity of the Heart
CC Thomas Publisher, Springfield, Ill. 1969

151. Trautwein W
Erregungsphysiologie des Herzens
in: Gauer OH, Kramer K, Jung R, Ed., Physiologie des Menschen, Bd. 3
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1972

152. Waldo AL, James TN
The cardiac conduction system
Arch Intern Med 135, 411, 1975

153. Waldo AL, Pacifico AD, Bargeron LM, James TN, Kirklin JW
Electrophysiological delineation of the specialized AV conduction system in pstients with corrected transposition of the great vessels and VSD
Circulation 52, 435, 1975

154. Ward DE, Camm AJ
The surgery of cardiac arrhythmias
Hospital Update 5, 601, 1979

155. Wellens HJJ, Schuilenburg RM, Durrer D
Electrical stimulation of the heart in patients with WPW syndrome type A
Circulation 43, 99, 1971

156. Wellens HJJ, Schuilenburg RM, Durrer D
Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia
Circulation 46, 216, 1972

157. Wellens HJJ, Durrer D
Patterns of ventriculo-atrial conduction in the WPW syndrome
Circulation 49, 22, 1974

158. Wellens HJJ, Lie KI, Durrer D
Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart
Circulation 49, 647, 1974

159. Wellens HJJ, Durrer D
Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation
Amer J Cardiol 34, 777, 1974

160. Wellens HJJ, Janse MJ, van Dam RTh, van Capelle FJL, Meijne NG, Durrer D
Epicardial mapping and surgical treatment in WPW syndrome type A
Amer Heart J 88, 69, 1974

161. Wellens HJJ
Preferential conduction in the atrium. Something special?
Europ J Cardiol 2, 113, 1974

162. Wellens HJJ
Contribution of cardiac pacing to our understanding of the WPW syndrome
Brit Heart J 37, 231, 1975

163. Wellens HJJ, Düren DR, Lie KI
Observations on mechanisms of ventricular tachycardia in man
Circulation 54, 237, 1976

164. Wellens HJJ
Value and limitations of programmed electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias
Circulation 57, 845, 1978

165. Wirtzfeld A, Kiefhaber S, Baedeker W
Beobachtungen über die Entstehung und Beendigung paroxysmaler Tachykardien bei Präexzitationssyndrom
Z Kardiol 63, 339, 1974

166. Wit AL, Hoffman BF, Cranefield PF
Slow conduction and reentry in the ventricular conduction system
Circulation Res 30, 1, 1972

167. Wittig JG, Boineau JP
Surgical treatment of ventricular arrhythmias using epicardial, transmural and endocardial mapping
Ann Thorac Surg 20, 117, 1975

168. Wolff G, Alley RD
Intraoperative identification of the conduction system in repair of endocardial cushion defect
Ann Thor Surg 23, 39, 1977

169. Zindler M, Dudziak R, Pulver KG
Die künstliche Hypothermie
in: Frey R, Hügin W, Mayrhofer O, Ed., Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivmedizin
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972

170. Zipes DP
Second-degree atrioventricular block
Circulation 60, 465, 1979

171. Zotti EF, Lesage MA, Wallace AG, Sealy WC, Young WG
Conduction and excitability of the intact hypothermic heart
Trans Amer Soc Artific Organs 11, 139, 1965

Nachwort

Mein aufrichtiger Dank gilt vor allem und besonders Herrn Prof.Dr.W.Bircks, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, Klinik B, Düsseldorf, der meine wissenschaftliche Tätigkeit in hohem Maße gefördert hat, der mir diese Arbeit überließ und mir bei der Ausführung mit Rat und Tat zur Seite stand.

In gleicher Weise gilt mein Dank Herrn Prof.Dr.G.Arnold, Direktor des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Universität Düsseldorf, in dessen Laboratorien die der Arbeit zugrunde liegenden Experimente durchgeführt wurden, für viele experimentell-praktische Anregungen und Hinweise sowie Ratschläge und Hilfen bei der Zusammenstellung der Arbeit.

In besonderer Form danke ich Herrn Prof.Dr.H.Antoni, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Freiburg, für seine kritischen und konstruktiven Anregungen und Ratschläge bei der Projektierung der Arbeit und bei der Bewertung der Ergebnisse.

Für die engagierte Zusammenarbeit und die vielfachen methodischen Ratschläge während der Experimente danke ich Herrn Joseph Güttler, Kardiotechniker an der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Apotheker Dr.W.Steven für die Hilfe bei der Erhebung der Befunde, Herrn Ing. Härter für die technische Assistenz und Herrn Dr.E.Godehardt, Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik der Universität Köln, für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 30) und der Ernst-und-Berta-Grimmke-Stiftung sei an dieser Stelle für die Unterstützung meiner Arbeit herzlich gedankt.

Anhang: Antrittsvorlesung am 20.11.1981, Düsseldorf

Chirurgische Behandlung hochfrequenter ventrikulärer Herzrhythmusstörungen

Rhythmusstörungen des Herzens sind bereits im Altertum und Mittelalter bekannt gewesen, die Erfassung ihres unterschiedlichen Charakters und ihrer klinischen Bedeutung war jedoch infolge ungenügender anatomischer und physiologischer Kenntnisse und Untersuchungsmethoden nicht möglich. Erst um die letzte Jahrhundertwende wurden Erkenntnisse gewonnen und publiziert, die als echter Fortschritt anzusehen sind. Auf der physiologischen Ebene war es die Feststellung der muskulären elektrischen Reizbildung und Erregungsleitung durch Engelmann (1890-1895), auf der anatomischen der Nachweis spezifischer morphologischer Strukturen, in denen sich diese elektrophysiologischen Prozesse abspielen durch W.His jun. (1893), Aschoff und Tawara (1906) und Keith und Flack (1907). Eine Vertiefung dieser Erkenntnisse und ihre Öffnung für die ärztliche Praxis wurde durch die Einführung von Pulskurvenschreibungen und das Saitengalvanometer (Einthoven 1903) ermöglicht. Insbesondere mit der zuletzt genannten Apparatur, dem Saitengalvanometer, vergleichbar mit einem Primitiv-EKG-Gerät, nahmen Arbeitsgruppen in London und Wien erstmalig erfolgreiche Analysen der Arrhythmien des Herzens in Angriff als deren Ergebnis Wenckebach und Winterberg im Jahre 1928 ein erstes umfangreiches Standardwerk über die unregelmäßige Herztätigkeit verlegten.
Der Begriff "unregelmäßige Herztätigkeit" oder "Arrhythmie" umschreibt naturgemäß sämtliche möglichen Abweichungen von der normalen Herzaktion, sowohl hinsichtlich der Frequenz als auch der Schlagfolge, und mein Anliegen ist es, Ihnen die klinische Bedeutung hochfrequenter ventrikulärer, d.h. von den Kammern ausgehender Rhythmusstörungen zu erläutern und für die Patienten, bei denen eine medikamentöse Behandlung ohne Erfolg bleibt, Möglichkeiten einer chirurgischen Therapie aufzuzeigen. Meine Hauptaufgabe sehe ich darin, zunächst, ausgehend von den normalen Erregungsvorgängen am Herzen, über die gegenwärtigen elektrophysiologischen Vorstellungen zu diesen "ventrikulären Tachykardien" zu sprechen; es sollen dann deren spezifischer Krankheitswert, d.h. die Auswirkungen dieser Arrhythmien auf die Pumpleistung des Herzens erörtert und die bisher vorliegenden Ergebnisse von operativ behandelten Patienten analysiert werden.
Zunächst jedoch die Frage: Welche Patienten sind besonders gefährdet, diese lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen ventrikulären Ursprungs zu entwickeln? Aus experimentellen Befunden und klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß in der Ätiologie dieser Arrhythmien die koronare Herzerkrankung eine besondere Rolle spielt. Etwa 20-30% aller Herzinfarktpatienten haben innerhalb eines Jahres nach dem Infarktereignis mit der Entstehung hämodynamisch bedeutsamer Kammertachykardien zu rechnen, wobei offensichtlich Kranke mit Funktionsstörungen des linken Ventrikels (Akinesien, Dyskinesien, Aneurysmen) einem besonderen Risiko unterliegen. Bei 75-85% dieser Patienten gelingt es in der Regel, eine effiziente antiarrhythmische Chemotherapie durchzuführen. 15-25% der Tachykardien erweisen sich jedoch als medikamentös therapieresistent; unbeeinflußbar können sie jederzeit anfallsartig auftreten und bedeuten für den Patienten eine permanente vitale Bedrohung. Für diese relativ kleine Gruppe allerdings hochgefährdeter Kranker hat seit wenigen Jahren die Chirurgie eine therapeutische Alternative anzubieten.
Für das Verständnis der gegenwärtigen elektrophysiologischen Vorstellung zu den ventrikulären Tachykardien im Spätstadium nach einem Herzinfarkt, d.h. der Frage wie es zu diesen Rhythmusstörungen kommen könnte, ist es notwendig, die wesentlichen Grundprinzipien der elektrischen Erregung des gesunden Herzens zu kennen.
Das erste Diapositiv erläutert in zeichnerischer Darstellung die normale Lage des menschlichen Herzens im Brustkorb. Über die obere und untere Hohlvene gelangt das

venöse Blut aus dem Körper in den rechten Vorhof, es fließt weiter in die rechte Herzkammer, welche es über die Pulmonalarterie in die Lunge pumpt. Nach Passage der Lunge und abgeschlossenem Gasaustausch sammelt sich das arterialisierte Blut im linken Vorhof und gelangt durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel, der es über die Aorta in den systemischen Kreislauf pumpt. Diese Pumptätigkeit erfordert, daß die Kontraktion der gesamten Ventrikelmuskulatur nahezu gleichzeitig einsetzt und daß sie so lange andauert, bis das pro Herzschlag zu fördernde Blut aus den Kammern ausgetrieben ist. Die wichtigste Voraussetzung für diesen funktionsangepaßten Kontraktionsablauf ist ein koordinierter elektrochemischer bzw. bioelektrischer Erregungsvorgang, welcher unter Ruhebedingungen 50-80mal/min in rhythmischer Sequenz die gesamte Herzmuskulatur aktiviert.
Im Normalfall entsteht diese elektrische Erregung im Sinusknoten, einer Zellformation an der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof, welche durch zyklische Ionenverschiebungen an den Zellmembranen eine Schrittmacherautomatie entwickeln kann. Von hier aus läuft die Erregungswelle mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,8m/sec über die Vorhofmuskulatur und erreicht nach ca. 40 ms den sogenannten AV- oder Aschoff-Tawara-Knoten. Die Passage dieser Struktur an der Vorhof-Kammer-Grenze erfordert etwa 150 ms, und sie kann als Eintritt in das spezifische ventrikuläre Erregungsleitungssystem angesehen werden. Es handelt sich hier um ein "Kabelsystem" bestehend aus Hisschem Bündel, dem linken und rechten AV-Schenkel und den peripheren Purkinjefasern. Die hohe Leitungsgeschwindigkeit in diesem System, nämlich etwa 2,5m/sec, bewirkt, daß sämtliche Abschnitte der Herzkammern innerhalb von ca. 30 ms von der Erregungswelle erfaßt werden, die Spannungsentwicklung in allen Muskelfaserabschnitten also nahezu gleichzeitig einsetzt. Nach einer derartigen Depolarisation ist das gesamte Myokard für einige hundert Millisekunden gegenüber allen Reizen refraktär, d.h. nicht erregbar, was unter anderem als Schutz vor Arrhythmien anzusehen ist, welche durch atypische Potentiale ausgelöst werden könnten.
Als elektrophysiologische Schlüsselphänomene für eine geordnete Kontraktionsabfolge des Herzens sind also zu nennen: autonome Reizbildung im Sinusknoten, spezifische Erregungsleitung im His-Purkinje-System und Refraktärität sämtlicher Myokardfasern nach einer Depolarisation.
Seit den Studien von Wilson et al. und Johnston et al. aus den 30ger Jahren ist bekannt, daß ein ischämisches Geschehen, also eine Durchblutungsstörung, die elektrophysiologischen Eigenschaften des betroffenen Herzmuskelbezirks verändert. Schematisiert können nach einen Koronararterienverschluß und abgelaufenen Herzinfarkt eine Nekrosezone, eine Verletzungszone und eine Ischämiezone unterschieden werden. Im Zentrum der Infarktnarbe oder eines Aneurysmas wird häufig eine vollständige elektrische Inaktivierung beobachtet. Nach Befunden von Durrer et al. aus Amsterdam, publiziert 1961 und 1964, muß angenommen werden, daß das nach einem Infarkt für die Arrhythmiegenese bedeutsame Gewebe im Grenzbereich zwischen Narbe und nicht geschädigtem Muskel gelegen ist. Morphologisch sind diese Areale durch ein Nebeneinander von Narbenformationen und erhaltenen Purkinje- bzw. Herzmuskelfasern gekennzeichnet. Dies hat elektrophysiologisch eine erheblich lokale Erregungsleitungsverzögerung und eine Desynchronisation der Erregungsausbreitung zur Konsequenz. Praktisch bedeutet dies, daß die Aktivierung des ischämisch partiell geschädigten Myokards während jedes Herzzyklus deutlich verspätet erfolgt, etwa 80-150 ms nach Beginn der Kammerdepolarisation zu einem Zeitpunkt also, zu dem das umgebende gesunde Muskelgewebe bereits wieder repolarisiert sein kann und nicht mehr refraktär ist. Damit sind morphologisch-elektrophysiologisch die Voraussetzungen dafür geschaffen, daß nicht geschädigtes Myokard atypisch aus dem verspätet aktivierten Infarktrandgebiet depolarisiert und eine sich selbst aufrecht erhaltende Tachykardie initiiert wird, welche durch ihre hohe Frequenz die normale Sinus-Schrittmacher-Automatie überspielt. Dieser Verselbstständigungsprozeß ist nach Befunden von Wellens (1977) und Josephson (1977) elektrophysiologisch durch ein örtliches Kreisen einer Erregungswelle gekennzeichnet, er

wurde von anderen Autoren (Moe et al. 1941) mit einem lokalen Fibrillieren verglichen, und das Grundkonzept dieser zirkulierenden Exzitation ("Wieder-Erregung") als Basisphänomen einer ventrikulären Tachykardie geht auf Überlegungen des kanadischen Elektrophysiologen Mines(1914) zurück.
Es gilt also festzuhalten, daß durch ischämische Myokardschädigungen im Grenzbereich einer Nekrose bzw. Narbe eine umschriebene Zone "arrhythmogenen Gewebes" entstehen kann, aus der heraus das Herz atypisch und unkoordiniert erregt wird.
Dies erhebt ganz vorrangig die Frage: Welche hämodynamischen Konsequenzen ergeben sich aus dieser speziellen atypischen Erregung, in welcher Weise wird die Pumpleistung des Herzens durch die Tachykardie beeinflußt?
Generell können während einer ventrikulären Tachykardie eine Abnahme des Herzminutenvolumens und ein systemischer Blutdruckabfall registriert werden, was für den Patienten durch Minderdurchblutung von Gehirn, Nieren und Koronararteriensystem als akut bedrohliche Situation angesehen werden muß. Die Ursache für diese Kreislaufwirkungen liegen einmal in der angehobenen Frequenz von nicht selten über 200 Aktionen/min, welche eine angemessene diastolische Füllung der Kammern verhindert, zum anderen im Fehlen einer koordinierten atrioventrikulären Aktivierung. Als besonders schwerwiegende Komplikation ist der Übergang einer ventrikulären Tachykardie in Kammerflimmern anzusehen, welche durch Ausfall jeglicher effektiver Pumpleistung zum akuten Kreislaufstillstand führt. Klinisch bedeuten die beschriebenen hämodynamischen Phänomene für den Patienten, daß er mit Einsetzen der Tachykardie in Abhängigkeit von deren Kreislaufwirkungen akut kollabieren kann und nur durch Wiederbelebungs- und intensivmedizinische Maßnahmen zu retten ist.
Bei jedem Patienten, aus dessen Krankengeschichte Phasen derartiger Arrhythmien bekannt sind, stellt sich zunächst die Indikation zu einer invasiven elektrokardiologischen Diagnostik, bei der über in die Herzhöhlen eingeführte Elektrodenkatheter durch Registrierung örtlicher Signale und programmierte Stimulation die hämodynamische Bedeutung und der Mechanismus der Tachykardie analysiert werden. Über den Wert dieser Untersuchungstechnik berichteten unabhängig von einander erstmals Coumel (Paris) und Durrer (Amsterdam) im Jahre 1967. Diese Diagnostik wird sowohl am unbehandelten Patienten als auch unter dem Einfluß einer antiarrhythmischen Chemotherapie durchgeführt. Hauptanliegen ist dabei die Frage, ob sich die elektrophysiologische Situation durch antiarrhythmisch wirkende Medikamente stabilisieren läßt oder ob auch unter der Medikation die Tachykardie durch artifizielle elektrische Reizung ausgelöst werden kann, der Patient also therapieresistent und weiterhin potentiell bedroht ist. Mit Verifikation dieser beiden Kriterien: vitale Bedrohung durch die Arrhythmie und deren medikamentöse Resistenz, ergibt sich die Indikation zu operativen Maßnahmen; darüberhinaus kommen für eine chirurgische Therapie Patienten in Betracht, welche konservative Behandlungsmaßnahmen nur mit erheblichen Nebenwirkungen tolerieren.

Das Konzept der chirurgischen Therapie beruht auf der Vorstellung, das morphologische Substrat der Tachykardie durch operative Manipulation in seinem funktionellen Verhalten so zu beeinflussen, daß es seinen pathogenen Charakter verliert. Wie aus den elektrophysiologischen Vorbemerkungen deutlich wurde, muß das verzögert aktivierte Gewebe im Grenzbereich der Ischämiezone als potentiell arrhythmogen, also als morphologisches Substrat der Rhythmusstörungen angesehen werden. Daraus ergibt sich die Strategie für das operative Vorgehen, nämlich diesen arrhythmogenen Bezirk in irgendeiner Form aus dem elektrophysiologischen Gesamtverbund des Herzens zu eliminieren. Um diese Zone zunächst klar zu identifizieren und sie dem gezielten operativen Zugriff zugänglich zu machen, wird intraoperativ am freigelegten Herzen eine sogenannte elektrophysiologische Mapping-Untersuchung (map = Landkarte) durchgeführt. Durch Ableitung lokaler Potentiale direkt vom Herzen, epikardial und linksventrikulär endokardial, wird eine ventrikuläre Erregungsausbreitungslandkarte angefertigt, in der sich das arrhythmogene Gewebe bei normalem Sinusrhythmus durch die erwähnte deutliche Spätaktivierung und Signalfragmentierung auszeichnet. Unter Tachykardiebedingungen finden sich an diesem Ursprungsort der Arrhythmie erwartungsgemäß in jedem elektri-

schen Herzzyklus die jeweils frühesten Depolarisationen. Nach diesen beiden Kriterien: Spätpotentiale bei Sinusrhythmus und früheste Erregung während der Tachykardie läßt sich also der morphologische Ursprung der Rhythmusstörung klar identifizieren.
Als operativ-praktische Maßnahmen zur therapeutischen Beeinflussung der Tachykardie bzw. deren Beseitigung bieten sich folgende Möglichkeiten an:
1) Vorrangige Bedeutung hat das von Guiraudon (Paris) angegebene Verfahren der endokardialen zirkulären Inzision (EEV). Diese tiefe Schnittführung, an adäquater Stelle angelegt, schafft eine elektrophysiologische Barriere zwischen Ursprungsort der ventrikulären Tachykardie und intaktem Herzmuskel. Das arrhythmogene Gewebe wird durch Narbenbildung vom normal aktivierten Myokard elektrisch isoliert.
2) Nach einem Vorschlag aus der Arbeitsgruppe Josephson (Philadelphia) kann das zumeist endokardial oder subendokardial gelegene arrhythmogene Gewebe umschrieben reseziert werden.
3) Limitierte Erfahrungen wurden von Londoner Kollegen mit der kältechirurgischen Devitalisierung dieser Gewebszonen publiziert.
Nach den genannten Verfahren wurden weltweit bisher etwa 160 Patienten operiert, in Europa in Paris, London, Hannover, Utrecht, Zürich und an unserer Klinik, in den USA in Philadelphia, Birmingham, Durham, San Francisco und Chicago. Das Risiko der perioperativen Sterblichkeit wird von den einzelnen Zentren unterschiedlich zwischen 4 und 30% angegeben. Von den überlebenden aller in den genannten Zentren operierten Patienten sind nach Angaben aus der Literatur etwa 80% vollständig frei von Arrhythmien. Die 20%-Gruppe mit Rezidiven hat in der Regel deutlich niederfrequentere Tachykardien, die nach der Operation meist befriedigend medikamentös eingestellt werden können.
Im Detail nocheinmal eine Übersicht aus unserer Klinik: Seit Mitte 1978 wurden in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der Medizinischen Klinik B (Prof.Dr.Loogen) der Universität Düsseldorf, insbesondere den Herren Seipel, Breithardt und Borggrefe, 25 Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachykardien operiert. Einen Patienten haben wir im Zusammenhang mit dem Eingriff intraoperativ verloren. 5 Patienten mit Rezidiven stehen zufriedenstellend in medikamentöser Behandlung und 19 Patienten dürfen als frei von Rhythmusstörungen bezeichnet werden.

Meine Damen und Herren, die bisher zur Verfügung stehenden Daten belegen, daß wahrscheinlich einem großen Teil der Patienten mit medikamentös unbehandelbaren ventrikulären Tachykardien durch die skizzierten chirurgischen Maßnahmen geholfen und das Risiko des plötzlich Herztodes beseitigt werden kann. Diesen Eindruck einschränkend muß jedoch berücksichtigt werden, daß der mittlere Nachbeobachtungszeitraum unserer Patienten erst 22,8 Wochen beträgt, insgesamt diese Art Chirurgie erst 3-4 Jahre betrieben wird, also noch niemand über wirkliche Langzeitergebnisse verfügt. Obwohl wir auch hinsichtlich dieser Perspektiven zuversichtlich sind, verbleiben innerhalb des Gesamt-Problem-Spektrums eine Reihe von Fragen, die zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden können. Diese Fragen betreffen in erster Linie das Problem der konkreten Patientenauswahl für die Operation, den Stellenwert des intraoperativen Mapping und verschiedene Details der Operationstechnik. Und letztlich ist auch noch nicht geklärt, ob nicht im Narbenbereich der chirurgischen Myokardinzisionen erneut ein Gewebe entstehen kann, welches durch seine spezifischen elektrophysiologischen Eigenschaften wiederum zum Ausgangspunkt einer Arrhythmie werden könnte.-

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen